

Auswirkungen eines 12monatigen kontrollierten  
Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration sowie  
Parameter des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit  
Typ 2 Diabetes

---

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

An der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

Angefertigt an der Universität Leipzig, Medizinische Fakultät  
Department für Medizin, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie  
**(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Stumvoll)**

eingereicht von:

Matthias Raschpichler  
geb. am 13. 03. 1983 in Leipzig

Angefertigt an der  
Universität Leipzig  
Medizinische Fakultät  
Department für Medizin, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Matthias Blüher

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 27. 09. 2011

## **Bibliographische Beschreibung:**

Raschpichler, Matthias

### **Auswirkungen eines 12monatigen kontrollierten Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration sowie Parameter des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit Typ 2 Diabetes**

Universität Leipzig, Dissertation

109 S., 185 Lit., 24 Abb., 7 Tab., 5 Anlagen

## **Referat**

Typ 2 Diabetes gehört zu den häufigsten Stoffwechselkrankheiten in Deutschland. Zur Basistherapie des Typ 2 Diabetes gehören eine gesunde Ernährungsweise und die Erhöhung der körperlichen Aktivität. Körperliches Training führt insbesondere bei Patienten mit Typ 2 Diabetes neben der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit zu einer Reihe metabolischer Veränderungen, wie zur Reduktion der Fettmasse, zur Verbesserung von chronischer Hyperglykämie, des Lipidstoffwechsels und des atherogenen, pro-inflammatorischen Adipokin-Serumprofils. Chemerin ist ein erst kürzlich identifiziertes 16 kDa großes Adipokin, dessen Serumkonzentrationen bei Adipositas und Typ 2 Diabetes erhöht sind. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Auswirkungen eines 12monatigen, kontrollierten, praxisnahen, kombinierten Kraft-Ausdauer-Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration, das Körpergewicht, sowie Parameter des Glukosestoffwechsels (Nüchtern-Plasmaglukose, HbA<sub>1c</sub>, Nüchterninsulin, HOMA) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zu untersuchen. Zusätzlich wurde die Chemerin mRNA-Expression im humanen omentalen und subkutanen Fettgewebssproben von 79 Patienten charakterisiert und bei 15 Patienten der Einfluß eines Gewichtsverlustes von  $45,3 \pm 7,4$ kg ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie auf zirkulierende Chemerin-Werte untersucht.

Für die prospektive offene Interventionsstudie wurden initial 710 Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht, von denen 156 die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie erfüllten. Es wurden die Daten von 120 Patienten (77 Frauen, 43 Männer) analysiert, von denen nach Abschluss des 12monatigen Trainingsprogramms vollständige Datensätze vorlagen. Die Patienten trainierten zweimal pro Woche für jeweils  $60 \pm 15$  Minuten bei 50-70% ihrer individuellen maximalen Leistungsfähigkeit, die zu Beginn der Studie mittels Spiroergometrie ermittelt wurde. Die Messung der Zielparameter erfolgte vor Beginn der Intervention, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten körperlichen Trainings.

Das 12monatige Trainingsprogramm führte zu einer signifikanten Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration und zu signifikanten Verbesserungen der Nüchterninsulin-Serumkonzentrationen und des HOMA-Index', während sich die Nüchtern-Plasmaglukose und der HbA<sub>1c</sub>-Wert kaum veränderten. Die signifikanten Veränderungen waren unabhängig von der Entwicklung des Körpergewichts, das sich im Verlauf der Studie nicht signifikant veränderte. Die Chemerinserumkonzentration war geschlechtsabhängig und bei Patienten mit T2D höher als bei gesunden Kontrollpatienten. Sie korrelierte mit dem BMI, dem Körperfettgehalt, dem HbA<sub>1c</sub>, Serum Triglyzerid- sowie hsCrP-Spiegeln und wird durch starken Gewichtsverlust nach einer bariatrischen Operation signifikant gesenkt. Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang der omentalen Chemerin mRNA-Expression mit dem BMI, der Hyperinsulinämie, der Adipozytengröße, der Serum-Chemerin- und CrP-Konzentration nachgewiesen werden.

Zusammengefasst zeigt die Untersuchung, dass die bei Patienten mit Typ 2 Diabetes deutlich erhöhte Chemerin-Serumkonzentration parallel zur Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und Insulinsensitivität (Sportprogramm) auch durch eine signifikante BMI-Reduktion (Adipositas-Chirurgie) gesenkt werden kann.

# Inhalt

Inhalt.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	8
1.1 Hintergrund der Arbeit .....	8
1.2 Diabetes mellitus .....	9
1.2.1 Definition.....	9
1.2.2 Klassifikation des Diabetes mellitus .....	9
1.2.3 Epidemiologie .....	11
1.2.4 Ätiologie.....	11
1.2.5 Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes.....	12
1.2.6 Diagnose des Typ 2 Diabetes .....	16
1.2.7 Therapie des Typ 2 Diabetes .....	17
1.3 Rolle von körperlichem Training in der Therapie des Typ 2 Diabetes .....	19
1.4 Metabolische Auswirkungen von Muskularbeit und Sport .....	20
1.4.1 Verbesserung der Glukosehomöostase und Insulinsensitivität durch Sport.....	20
1.4.2 Kurzzeiteffekte von Sport auf den Glukosestoffwechsel .....	21
1.4.3 Langzeiteffekte auf den Glukosestoffwechsel.....	21
1.5 Bedeutung von Trainingsart, -intensität und -frequenz .....	22
1.6 Empfehlungen zur Bewegungstherapie.....	23
2. Fragestellungen .....	24
3. Material und Methoden .....	25
3.1 Klinische Methoden .....	25
3.1.1 Patientenselektion und Studiendesign .....	25
3.1.2 Trainingsprogramm .....	28
3.1.3 Anthropometrische Messwerte .....	28
3.1.4 Ergospirometrie .....	28
3.2 Untersuchungen zu Chemerin .....	29
3.2.1 Chemerin-mRNA Expression im humanen Fettgewebe .....	29
3.2.2 Euglykämisch-hyperinsulinämischer Clamp .....	30
3.2.3 RNA-Extraktion .....	30
3.2.4 cDNA-Synthese.....	30
3.2.5 Polymerasekettenreaktion (PCR) .....	31
3.2.6 Real time Polymerasekettenreaktion (RT-PCR).....	31
3.3 Untersuchungen der Chemerin-Serumkonzentration nach starkem Gewichtsverlust 1 Jahr nach einer bariatrischen Operation.....	32

3.4	Labormethoden.....	32
3.4.1	Routinelaborparameter und Bestimmung der Zielparameter der Studie .....	32
3.4.2	Ermittlung der Insulinsensitivität - HOMA-Index .....	34
3.5	Statistische Auswertung der Daten.....	35
4.	Ergebnisse .....	36
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	36
4.2	Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Zielparameter der Studie ...	38
4.2.1	Körpergewicht und Body Mass Index .....	38
4.2.2	Körperliche Leistungsfähigkeit .....	39
4.2.3	Chemerin-Serumkonzentration.....	41
4.2.4	Nüchtern-Plasmaglukose .....	42
4.2.5	HbA <sub>1c</sub> -Wert .....	43
4.2.6	Nüchtern-Plasmainsulin .....	43
4.2.7	HOMA-IR .....	44
4.2.8	Interleukin-6 .....	45
4.3	Chemerin-mRNA-Expression im omentalen und subkutanen Fettgewebe .....	45
4.4	Veränderungen der Zielparameter in Abhängigkeit von der Begleitmedikation.....	53
4.5	Univariate Korrelationsanalysen zu Studienbeginn .....	55
4.5.1	Korrelationsanalysen zur Chemerin-Serumkonzentration und zu Parametern des Glukosestoffwechsel und der Insulinsensitivität .....	55
4.5.2	Bedeutung der Änderung des BMI, der Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität für die Veränderung der Chemerin-Serumkonzentration .....	56
5.	Diskussion .....	58
5.1	Betrachtung des Studiendesigns .....	58
5.2	Übersicht der wesentlichen Ergebnisse .....	59
5.3	Einfluss des Trainingsprogrammes auf anthropometrische Parameter .....	61
5.4	Einfluss des Trainingsprogrammes auf die Leistungsfähigkeit.....	64
5.5	Einfluss des Trainingsprogrammes auf Parameter des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität .....	67
5.6	Chemerin-Serumkonzentration und mRNA Expression im omentalen und subkutanen Fettgewebe .....	72
6.	Zusammenfassung der Arbeit.....	75
	Literaturverzeichnis.....	80
	Anhang .....	103
	Patienteninformation .....	103
	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Wissenschaftliche Veröffentlichungen und Vorträge .....	107

Eigenständigkeitserklärung .....	108
Danksagung .....	109

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
BMI	Body mass index
BZ	Blutzucker
cDNA	complementary DNA
DNA	Desoxyribonucleic acid
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunsorbent Assay
GLUT	Glukosetransporter
HbA <sub>1c</sub>	Hämoglobin A <sub>1c</sub>
HDL-Cholesterin	High density lipoprotein-Cholesterin
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
hsCrP	hochsensitiv gemessenes C-reaktives Protein
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-Cholesterin	Low density lipoprotein-Cholesterin
MET	Metabolisches Äquivalent
mRNA	messenger RNA
NBZ	Nüchtern-Blutzucker
OGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
PCR	Polymerase chain reaction
RNA	ribonucleic acid
Tab.	Tabelle
T2D	Typ 2 Diabetes
VLDL-Cholesterin	Very low density lipoprotein-Cholesterin
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organisation

# **1. Einleitung**

## **1.1 Hintergrund der Arbeit**

Entwickelte Länder und große Teile der westlichen Welt sehen sich auf medizinischem und gesundheitsökonomischem Sektor zwei großen Herausforderungen gegenüber: Der ansteigenden Prävalenz von Übergewicht und Diabetes und der fehlenden Notwendigkeit von körperlicher Aktivität zur Bewältigung des alltäglichen Lebens (Di Loreto et al. 2005). In den Vereinigten Staaten von Amerika wird ein Anstieg der an Diabetes mellitus Erkrankten um 165% auf 29 Millionen bis zum Jahr 2050 prognostiziert (Boyle et al. 2001). Die Ursachen werden in demografischen Veränderungen (37%), ansteigender Adipositas-Prävalenz (36%) und wachsender Bevölkerung (27%) gesehen. Dabei weisen Typ-2-Diabetiker ein bis zu 42 Prozent erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (di Marco et al. 1999). Wesentlicher Grund hierfür besteht in dem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko für atherosklerotisch bedingte, makrovaskuläre Erkrankungen in Form von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Amputationen (Kannel et al. 1979; Uusitupa et al. 1993; Beckmann et al. 2002; Rendell et al. 1993). Vor allem diese Komplikationen und Folgeerkrankungen führten im Jahr 1998 zu Gesamtkosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland von 31,4 Mrd. DM, was circa 8% der Gesamtausgaben im Gesundheitswesen entsprach (Liebl et al. 2001).

Eine Beeinflussung dieser Entwicklung kann scheinbar nur durch deutliche Lebensstilveränderungen erreicht werden. Laut dem Eurobarometer Physical Activity (2003) erreichen jedoch in der Realität weniger als 10 Prozent der europäischen Bevölkerung den Bewegungszielwert von mindestens 150 Minuten pro Woche. Die Motivation und langfristige Einbindung von Risikopersonen und Patienten mit Typ 2 Diabetes in effektive Bewegungsprogramme erscheint daher essentiell, vor allem da noch immer jeder zweite erwachsene Deutsche (48,2%) keinerlei sportlicher Betätigung nachgeht (Becker et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb in einer prospektiven, offenen und praxisnahen Interventionsstudie untersucht werden, inwieweit eine strukturierte Bewegungstherapie, wie sie im Rahmen eines multimodalen Therapieprogrammes für Patienten mit Typ 2 Diabetes an der Medizinischen Klinik der Universität Leipzig eingesetzt wurde, anthropometrische und Diabetes-assoziierte Parameter verbessern kann. Weiterhin sollte untersucht werden, ob körperliches Training langfristig die Serumkonzentration des Adipokins Chemerin, das mit Typ 2 Diabetes und Adipositas assoziiert zu sein scheint, reduzieren kann.



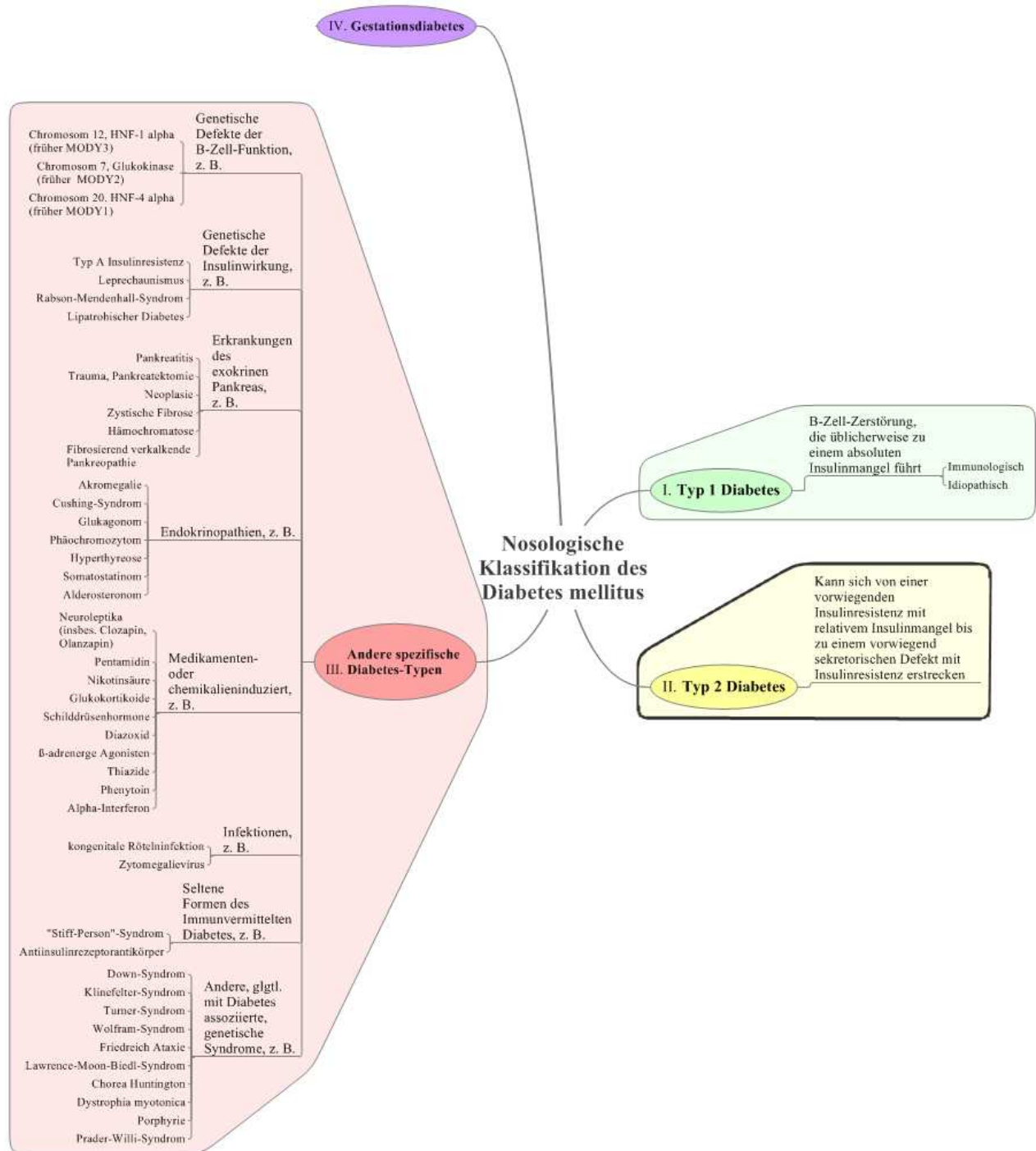
## **1.2 Diabetes mellitus**

### **1.2.1 Definition**

Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels, der entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde liegt. Dies führt über eine diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen, vor allem an Augen, Nieren und Nervensystem. Über eine diabetesassoziierte Makroangiopathie kommt es zu Folgeschäden vorwiegend an Herz, Gehirn und peripheren Arterien (Kerner et al. 2004).

### **1.2.2 Klassifikation des Diabetes mellitus**

Die in **Abbildung 1** dargestellte nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus differenziert zwischen vier Typen. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten mit Typ 2 Diabetes eingeschlossen.



**Abb. 1** Klassifikation des Diabetes mellitus (nach ADA 1997; Alberti et al. 1998b)

### **1.2.3 Epidemiologie**

Weltweit leiden ca. 246 Millionen Menschen oder 5,9 Prozent der 20- bis 79-Jährigen an Diabetes mellitus. Man geht davon aus, dass die Zahl auf 380 Millionen oder 7,1 Prozent im Jahr 2025 ansteigen wird (International Diabetes Foundation, 2006). Die USA erwarten bei gleichbleibender Entwicklung ein Anwachsen um 165 Prozent von 11 Millionen Erkrankten im Jahr 2000 auf 29 Millionen im Jahr 2050 und damit einen Prävalenzanstieg von 4,0 Prozent auf 7,2 Prozent (Boyle et al. 2001). In Europa und Deutschland zeigen sich abhängig von Testverfahren und angelegten Kriterien Gesamtprävalenzen zwischen 4,9 und 10,9 Prozent (Rathmann et al. 2003; Garancini et al. 1993; Mooy et al. 1995). Laut Bundesgesundheitsurvey waren 1997/1998 4,7 Prozent der Männer und 5,6 Prozent der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren an einem Diabetes mellitus erkrankt (Thefeld, 1999; Janke et al. 2002), mit inverser Korrelation zwischen Prävalenz und sozialer Schicht (Knopf et al. 1999). In der älteren Bevölkerung zwischen 55 und 74 Jahren zählt die Häufigkeit des Typ 2 Diabetes in Deutschland zu den höchsten in ganz Europa. Aufgrund der zu Beginn häufig symptomarmen Krankheitsentwicklung liegt sie real mit einer Prävalenz von circa 40 Prozent vermutlich doppelt so hoch wie derzeit angenommen (Rathmann et al. 2003). In Ostdeutschland wurde zwischen 1960 und 1989 ein 7,9facher Prävalenzanstieg des Typ 2 Diabetes von 0,44 Prozent auf 3,48 Prozent dokumentiert (Michaelis et al. 1993a). Ebenso konnte zwischen 1960 und 1984 eine Erhöhung der Neuerkrankungshäufigkeit auf mehr als das 3fache beobachtet werden (Michaelis et al. 1991).

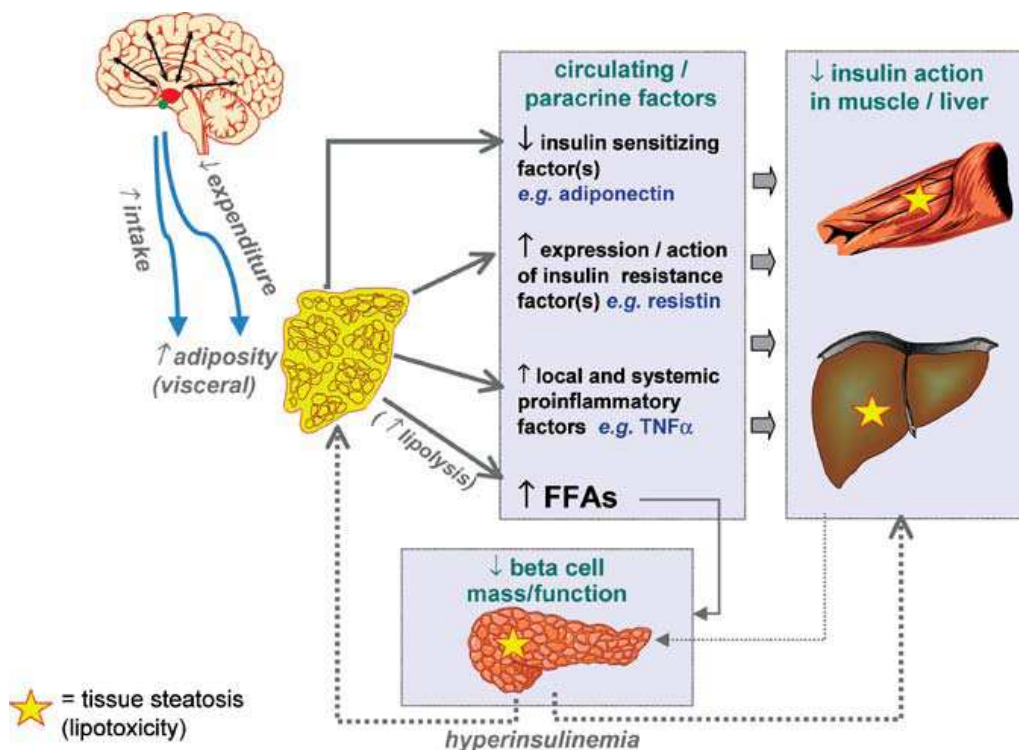
### **1.2.4 Ätiologie**

85-95% Prozent aller Diabetespatienten leiden an einem Typ 2 Diabetes (WHO, 1994). Diese meist übergewichtigen Patienten weisen neben einer genetischen Determinierung eine phänotypische Variabilität bezüglich der Ausprägung der gestörten Insulinwirkung und -sekretion auf (Barnett et al. 1981; Newman et al. 1987). Hierfür sind Übergewicht, eine falsche Ernährung, mangelnde körperliche Aktivität, Stress sowie höheres Lebensalter als wesentliche Faktoren ausschlaggebend. Die Stammfettsucht wird als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes angesehen (Carey et al. 1997; De Fronzo et al. 1991; Kissebah et al. 1982; Morris et al. 1989; Reaven, 1993; Standl, 1995) und die Mehrzahl der Erkrankungen entwickelt sich auf dem Boden eines metabolischen Syndroms. Der Begriff metabolisches Syndrom bezeichnet das gehäufte gemeinsame Auftreten von stammbetonter (viszeraler) Adipositas, erhöhten Nüchtern glukose-Serumkonzentrationen, einer Fettstoffwechselstörung (niedriges HDL-Cholesterin und

erhöhte nüchtern Triglyzerid-Spiegel), sowie der arteriellen Hypertonie. Das metabolische Syndrom gilt als wichtigste Vorstufe sowohl für Diabetes mellitus Typ 2 als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen (IDF, 2005). Der Diabetes mellitus wird im höheren Alter einerseits durch Funktionsstörungen der pankreatischen  $\beta$ -Zellen und andererseits durch Entwicklung einer Insulinresistenz durch einen Verlust an Muskelmasse, einer Zunahme des viszeralen Fettanteils sowie verringerte körperlicher Aktivität bedingt (Karen et al. 2003). Unabhängig von den genannten Faktoren erhöhen bei Männern unausgewogene psychische Reaktionen auf Stress die Wahrscheinlichkeit eines Diabetes mellitus (Eriksson et al. 2008).

### **1.2.5 Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes**

Der Pathomechanismus des Typ-2-Diabetes mellitus beruht auf einer gestörten Insulinsekretion (Cederholm et al. 1985; Eriksson et al. 1989; Lindstrom et al. 1992; Polonsky et al. 1996) und/oder einer Insulinresistenz (Banerji et al. 1989; Lillioja et al. 1993; Martin et al. 1992; Rett et al. 1994; Zhang et al. 1996). Die Insulinresistenz als herabgesetzte periphere Insulinwirkung wird durch eine erhöhte Konzentration freier Fettsäuren sowie eine chronische Entzündungsreaktion verursacht, wofür insbesondere dysfunktionelles, viszerales Fettgewebe verantwortlich gemacht wird (Bergmann et al. 1998; Boden et al. 1999; Rekenerie et al. 2006; Blüher et al. 2007; Fujimoto et al. 2007). Patienten mit Insulinresistenz, bzw. Typ 2 Diabetes zeigen erhöhte intramuskuläre Triglyzeridkonzentrationen, wodurch die muskuläre Glukoseaufnahme und die Umwandlung in Glykogen gestört wird (Bachmann et al. 2001; Perseghin et al. 1999), sowie erhöhte Entzündungsmarker wie Interleukin 6 (Fernandez-Real et al. 2000; Blüher et al. 2005) und C-reaktives Protein (CRP) (Blüher et al. 2005; McLaughlin et al. 2002; Visser et al. 1999) und reduzierte antiinflammatorische Faktoren wie Adiponektin (Arita et al., 1999; Engeli et al. 2003; Weyer et al. 2001) und Interleukin 10 (Esposito et al. 2003; van Exel et al. 2002). Auch Adipokine, wie beispielsweise Retinol-Bindungsprotein 4 (RBP4) (Graham et al. 2006), aber auch Chemerin, wurden mit der Entstehung einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht (**Abb. 2**). Die insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas sind zunächst in der Lage, die verminderte periphere Insulinwirkung durch erhöhte Insulinsekretion zu kompensieren. Kommt es jedoch im Verlauf zu einem Versagen dieses Kompensationsmechanismus in Form inadäquater Erweiterung der  $\beta$ -Zellmasse oder gestörter Antwort der vorhandenen  $\beta$ -Zellen auf Glukose, beispielsweise durch anhaltend erhöhte Spiegel freier Fettsäuren (Cavaghan et al. 1999), steigen die Glukosespiegel und es resultiert eine gestörte Glukosetoleranz mit nachfolgendem Diabetes mellitus (Cavaghan et al. 2000).



**Abb. 2** Mechanismus der (viszeralen) Adipositas-induzierten Insulinresistenz und Glukoseintoleranz (nach Moller und Kaufman, 2005)

### **1.2.5.1 Rolle von Adipokinen bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes**

Adipositas und viszerale Fettakkumulation sind unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung des Typ 2 Diabetes. Das genaue Verständnis der molekularen Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Adipositas, Insulinresistenz und dem Metabolischen Syndrom zugrunde liegen, ist die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Strategien in der Prävention und Therapie dieser Erkrankungen. Bisher sind die Mechanismen der Adipositas-assoziierten Entstehung metabolischer und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen nicht vollständig geklärt. Die Adipositasforschung der letzten beiden Jahrzehnte hat gezeigt, dass das Fettgewebe ein hochaktives endokrines Organ ist, das eine Vielzahl von bioaktiven Molekülen produziert, die als Adipokine bezeichnet werden. Veränderungen der Konzentration zirkulierender Adipokine wie Leptin, Adiponectin, Interleukin-6 (IL-6), Retinol Bindungsprotein 4 (RBP4), Chemerin, Vaspin, Adipozyten Fettsäure Bindungsprotein (AFABP), Fibroblasten Wachstumsfaktor 21 (FGF21) und viele andere mehr werden häufig bei metabolischen und vaskulären Komplikationen der Adipositas gefunden (Blüher, 2009, Kralisch et al. 2007). Deshalb könnten Veränderungen der Adipokinsekretion das mechanistische Bindeglied zwischen vermehrter Fettmasse und gestörter Funktion anderer Gewebe wie Leber und Muskulatur darstellen. Die gestörte Regulation der Adipokinsekretion ist ein wichtiger Mechanismus, über den das Fettgewebe zur Entstehung und Verschlechterung von Insulinresistenz und metabolischen Erkrankungen beitragen kann. Die Untersuchung der Dynamik des erst vor kurzem identifizierten Adipokins Chemerin im Rahmen einer Sportinterventionsstudie ist Bestandteil dieser Arbeit.

### **1.2.5.2 Chemerin und Typ 2 Diabetes**

Chemerin ist ein ca. 16 kDa großes Protein und wird aus seinem Vorläufer Prochemerin durch Abspaltung einer N-terminalen Signalsequenz und einer kurzen C-terminalen Sequenz generiert (Wittamer et al. 2003). Es konnte gezeigt werden, dass Chemerin im Fettgewebe exprimiert ist und die Chemerin-Serumkonzentrationen mit Adipositas und Typ 2 Diabetes korrelieren (Bozaoglu et al. 2007, Goralski et al. 2007). In verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Studien konnten endogene Proteasen identifiziert werden, die für diese Prozessierungen verantwortlich sind (Guillabert et al. 2008, John et al. 2007, Wittamer et al. 2005, Zabel et al. 2005). Strukturell verwandt ist das Protein mit den Cystein-Protease-Inhibitoren (Cystatinen). Neben einer ähnlichen Proteinstruktur besitzen diese Proteine auch eine vergleichbare Genstruktur (Zabel et al. 2006). Das Chemerin-Gen wurde erstmals als *tazarotene-induced*

*gene 2* (TIG2) beschrieben. Die Expression des codierten Proteins wurde durch die Behandlung mit einem RAR  $\beta/\gamma$ - selektivem synthetischen Retinoid induziert (Nagpal et al. 1997). Für das codierte Protein wird eine helikale N-terminale Domäne, die von einem antiparallelem  $\beta$ -Faltblatt umgeben wird, vorhergesagt. Abgeschlossen wird die Struktur durch einen flexiblen C-Terminus (Zabel et al. 2006). Daher wird die Chemerinstruktur als eine spiegelbildliche Chemokinfaltung beschrieben. Exprimiert wird Chemerin in unterschiedlichen Geweben, z. B der Haut, dem Pankreas und der Milz (Nagpal et al. 1997). Dabei ist die Expression von Chemerin häufig mit Erkrankungen assoziiert, bei denen starke Entzündungsreaktionen auftreten (Samson et al. 1998). Die Wirkung von Chemerin auf die an diesen Prozessen beteiligten Immunzellen wurde in unterschiedlichen Studien charakterisiert. So konnte belegt werden, dass die Stimulierung mit Chemerin zur Calcium-Freisetzung, zur Phosphorylierung der MAP Kinasen p42 und 44 sowie zur Inhibierung der cAMP-Akkumulation führt (Wittamer et al. 2003). Zudem konnten drei verschiedene G-Proteingekoppelte Rezeptoren (GPCR) identifiziert werden, die an der Signaltransduktion beteiligt sind.

Der von diesen Rezeptoren am besten charakterisierte, ist der *chemokine like receptor 1* (CMKLR1, auch ChemR23). Dieser Rezeptor ist eng verwandt mit weiteren *chemoattractant receptors* wie den C3a-, C5a- und dem fMLP- Rezeptor (Samson et al. 1998). Immunzellen, die diesen Rezeptor exprimieren, zeigen eine durch Chemerin induzierte dosisabhängige Migration (Vermi et al. 2005). Ein weiterer GPCR, der GPR1 (oder CMKLR2), ist mit dem beschriebenen CMKLR1 eng verwandt. Chemerin zeigt auch für diesen Rezeptor eine vergleichbare Aktivierung der Signaltransduktion (Barnea et al. 2008). Die beiden Rezeptoren interagieren mit einem C-terminalen Segment von Chemerin und bewirken die beschriebene Chemotaxis von Immunzellen zum Ort einer Entzündung. Essentiell für diese Wirkung ist die Prozessierung des Prochemerins. Die kurze C-terminale Aminosäuresequenz des Prochemerins wird beispielsweise durch die Proteasen HLE und CG abgespalten, die während der Degranulierung von polymorphkernigen Leukozyten (PMN) freigesetzt werden. Chemerin trägt damit zur Verknüpfung der angeboren und der erworbenen Immunität bei (Wittamer et al. 2005). Als dritter Rezeptor für Chemerin wurde in einer aktuellen Studie der GPCR *CC-motif receptor- like 2* (CCRL2) identifiziert. Im Gegensatz zu CMKLR1 und GPR1 interagiert der CCRL2 nicht mit dem C-terminalen Segment des Chemerins. Weiterhin konnte für diesen dritten Rezeptor keine Signaltransduktion mit dem Liganden Chemerin und davon abgeleiteten Peptiden detektiert werden (Zabel et al. 2008).

Die aktuellen Studien belegen, dass Chemerin und seine Rezeptoren zudem im Zusammenhang mit der Differenzierung von Fettgewebe und der Entwicklung von Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes und Adipositas stehen (Bozaoglu et al. 2007). Diese Studien zeigen, dass Chemerin und seine Rezeptoren, neben den bereits beschriebenen Gewebe- und Zelltypen, auch im Fettgewebe (vornehmlich im weißen Fettgewebe) exprimiert werden (Goralski et al. 2007, Roh et al. 2007). Zusätzlich konnte mit der Zelllinie 3T3-L1 belegt werden, dass die Expression von Chemerin und seinen Rezeptoren während der Differenzierung zu reifen Adipocyten ansteigt (Goralski et al. 2007, Roh et al. 2007). Daher kommt dem Protein zunehmend eine Bedeutung als Adipocytokin zu, welches in einem autokrinen System mit seinem Rezeptor im Fettgewebe interagiert (Goralski et al. 2007). Knockout-Studien von Chemerin bzw. seinem Rezeptor CMKLR1 sowie die Wirkung von rekombinantem Chemerin auf die insulinstimulierte Glucoseaufnahme weisen auf weitere Verknüpfungen zu stoffwechselrelevanten Enzymen und Signalkaskaden hin (Goralski et al. 2007, Takahashi et al. 2008). Allerdings ist bis jetzt noch nicht systematisch untersucht worden, ob die Chemerin-Serumkonzentration durch erhöhte körperliche Aktivität beeinflusst werden kann.

### **1.2.6 Diagnose des Typ 2 Diabetes**

Die Diagnose des Typ 2 Diabetes ist häufig ein Zufallsbefund, da die Krankheit über Jahre hinweg asymptomatisch im Rahmen eines metabolischen Syndroms verlaufen kann (Lillioja et al. 1993; Martin et al. 1992). **Tabelle 1** zeigt die diagnostischen Kriterien für eine normale Glukosetoleranz (NGT), eine abnorme Nüchternglukose (IFG), eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) sowie einen Diabetes mellitus (DM) (Kerner et al 2004).

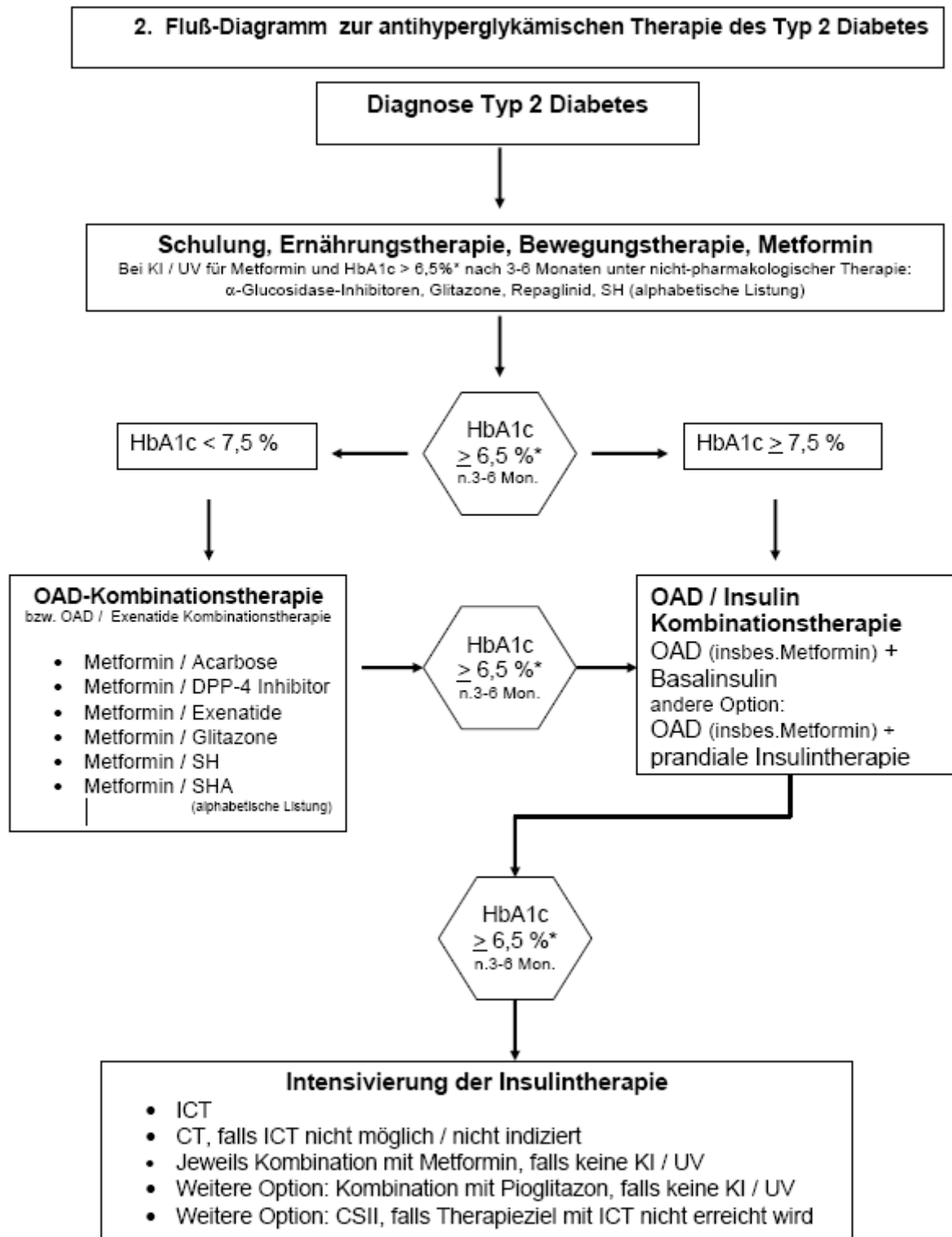


**Tab. 1** Diagnostische Kriterien des Diabetes Mellitus (Kerner et al. 2004)

		Plasmaglukose venös (mg/dl)			Plaseglukose venös (mmol/l)		
		Nüchtern	2h-OGTT		Nüchtern	2h-OGTT	
<b>NGT</b>	Normale Glukosetoleranz	< 100	< 140		< 5,6	< 7,8	
<b>IFG</b>	Gestörte Nüchternglukose	100-125	-		5,6-6,9	-	
<b>IGT</b>	Gestörte Glukosetoleranz	< 126	und	140-199	< 7,0	und	7,8-11,0
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	≥ 126	und/oder	≥ 200	≥ 7,0	und/oder	≥ 11,1

### 1.2.7 Therapie des Typ 2 Diabetes

Die sinnvollste Therapie eines Diabetes mellitus besteht in seiner Prävention. Mehrere großangelegte Untersuchungen konnten zeigen, dass dies bei gefährdeten Patienten mit einer durch Lebensstilintervention herbeigeführten Risikoreduktion um 58 Prozent erfolgreich möglich ist (Knowler et al. 2002; Tuomilehto et al. 2001). Darauf basierend wurden bereits konkrete Präventionsprogramme erstellt (Schwarz et al. 2006). **Abbildung 3** stellt den Therapieablauf nach erfolgter Diagnose dar (Matthei et al. 2009). Dieser zielt vor allem auf die Verhinderung von Stoffwechselentgleisungen und den damit einhergehenden Folgeschäden.



**Abb. 3** Leitliniengerechte (Deutsche Diabetes Gesellschaft) Therapie des Typ 2 Diabetes (Matthei et al. 2009)

### **1.3 Rolle von körperlichem Training in der Therapie des Typ 2 Diabetes**

Die positiven Auswirkungen sportlicher Aktivität auf den Glukosestoffwechsel wurden vielfach gezeigt (Boule et al. 2001; Boule et al. 2005; Thomas et al. 2007). In Abhängigkeit von Belastungsdauer und –intensität beruhen sie grundsätzlich auf der adaptiven Optimierung verschiedener am Prozess der Energiebereitstellung und –umsetzung beteiligten Komponenten. Daneben vergrößert und stabilisiert gesteigerte körperliche Aktivität einen diätetisch herbeigeführten Gewichtsverlust langfristig und bedingt eine verbesserte Körperkomposition mit Vergrößerung der fettfreien Masse, wodurch eine Verbesserung der Adipositas-induzierten Insulinresistenz herbeigeführt wird.

Die Bedeutung von regelmäßiger Muskularbeit und Sport lässt sich daran ermessen, dass körperliche Inaktivität ein unabhängiger Risikofaktor für mindestens 25 Krankheiten beim Menschen darstellt, zu denen auch metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen zählen (O'Gorman und Krook 2008). Erhöhte Muskelaktivität und Sport haben vielfältige gesundheitsfördernde Auswirkungen auf der Ebene des gesamten Organismus wie auf einzelne Organsysteme und Organe. So kann Sport die Lebensqualität, das Selbstwertgefühl und die allgemeine und kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit verbessern, zu einer Stressreduktion und verbesserten Stresstoleranz führen und das Risiko für chronische Erkrankungen wie Adipositas, Typ 2 Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Alzheimer Demenz und andere deutlich senken. Sport hat wesentliche positive Effekte auf den Stütz- und Bewegungsapparat im Hinblick auf eine Erhöhung der Knochenstabilität, der Muskelmasse und Verbesserungen in Beweglichkeit und Koordination. Wesentliche Sporteffekte auf das Herz-Kreislaufsystem bestehen in einer langfristigen Normalisierung erhöhter Blutdruckwerte und einer Verbesserung der Endothelfunktion, zu der auch die Reduktion zirkulierender proinflammatorischer und prokoagulatorischer Parameter beitragen. Erhöhte körperliche Aktivität hat zudem positive metabolische Effekte wie eine Reduktion der (viszeralen) Fettmasse, eine verbesserte Glukoseaufnahme in die Muskulatur, eine Verbesserung der Insulinsensitivität, Reduktion erhöhter Triglyzerid- und Blutglukosespiegel, eine Erhöhung von HDL-Cholesterin und die Normalisierung veränderter Adipokinspiegel. Diesen positiven Langzeitwirkungen von Sport müssen bei individuellen Empfehlungen zum körperlichen Training mögliche akute Risiken durch Sport wie erhöhtes Risiko für Verletzungen, Hypoglykämien, hypertensive Entgleisungen, Herzrhythmusstörungen oder koronare Durchblutungsstörungen gegenübergestellt werden. Im Folgenden soll auf die metabolischen und kardiovaskulären Auswirkungen von regelmäßiger Muskularbeit und Sport näher eingegangen werden. Gesteigerte Muskelaktivität und Sport haben komplexe

gesundheitsfördernde Auswirkungen auf den gesamten Organismus, den Stütz- und Bewegungsapparat, die Psyche, den Stoffwechsel und das Herz-Kreislaufsystem.

#### **1.4 Metabolische Auswirkungen von Muskularbeit und Sport**

Körperliches Training führt zu einer Reihe metabolischer Veränderungen wie zur Reduktion der Ganzkörperfettmasse und ektoper Fettspeicherung, zur Verbesserung der Glukosehomöostase, des Lipidprofils und zur Verminderung zirkulierender Adipokine aus dem Fettgewebe (**Abb. 2**).

##### **1.4.1 Verbesserung der Glukosehomöostase und Insulinsensitivität durch Sport**

Muskularbeit folgt, unabhängig davon ob sie im Beruf, dem Alltag, der Freizeit oder durch Sport geleistet wird, den gleichen metabolischen und hormonellen Regelmechanismen (Kemmer et al. 2009). Unter Ruhebedingungen wird der Energiebedarf der Muskulatur fast vollständig durch die Oxidation freier Fettsäuren realisiert. Unter den Bedingungen der Muskularbeit steigt der Energiebedarf akut an und wird anfangs vorrangig durch Glukose gedeckt, die aus muskulären Glykogenreserven stammt. Dadurch erhöht sich der Ganzkörper-Glukoseverbrauch, der entweder über Glukoseresorption aus der Nahrung oder - wenn keine Nahrung zur Verfügung steht - über eine Steigerung der hepatischen Glukosefreisetzung kompensiert wird (Kemmer et al. 2009). Parallel verbessert Muskularbeit akut und chronisch die muskuläre Insulinsensitivität vor allem in dem trainierten Muskel (Kemmer et al. 2009, Richter et al. 1984). Da muskuläre Insulinresistenz zu den grundlegenden Defekten des Typ 2 Diabetes gehört, können gesteigerte körperliche Aktivität und Sport als kausale Therapie der Erkrankung angesehen werden. Auch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes steigert jede Muskelaktivität die Glukoseaufnahme in die Muskulatur weitgehend unabhängig von der Insulinkonzentration durch Stimulation der Translokalisierung und Expression von Glukosetransporter 4 (GLUT4) (Kemmer et al. 2009). Dies führt zum Absinken des Blutzuckerspiegels. Wiederholte Muskularbeit in Form von körperlichem Training verbessert die Insulinsensitivität der Skelettmuskulatur durch eine Zunahme der muskulären Insulinrezeptoren, eine stärkere Insulinbindung an Insulinrezeptoren, eine erhöhte Aktivität zytoplasmatischer und mitochondrialer Enzyme sowie eine Zunahme der Kapillardichte. Zusätzlich führt Sport auch zu strukturellen, biochemischen und molekularen Langzeitadaptationen der Skelettmuskulatur, welche die länger anhaltenden Effekte von Sport

erklären. Interessanterweise scheinen die positiven Auswirkungen körperlichen Trainings auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinsensitivität nicht primär von der Trainingsintensität abhängig zu sein. In zwei unabhängigen Studien konnte dazu gezeigt werden, dass Training mit niedriger bis moderater Intensität ebenso effektiv zur Verbesserung der Glukosehomöostase führt wie eine Sportintervention mit hoher Intensität (Hansen et al. 2009, Nicklas et al. 2009).

#### **1.4.2 Kurzzeiteffekte von Sport auf den Glukosestoffwechsel**

Bereits bei kurzzeitiger Belastung kommt es aufgrund gesteigerter Durchblutung zu einer erhöhten muskulären Glukosebereitstellung (Hespel et al. 1995; Malorana et al. 2003). Diese Glukose wird über eine zunehmende Translokation der GLUT-4 an die Zellmembran vermittelt (O’Gorman et al. 2006; Rodnick et al. 1992). Zudem stimuliert jedoch der kontrahierende Muskel selbst weitgehend insulinunabhängig die GLUT-4-Translokation aus dem endoplasmatischen Retikulum in die Zellmembran (Dohm et al. 2002; Lund et al. 1995), jedoch aus unterschiedlichen intrazellulären Kompartments (Coderre et al. 1995). Als mögliche Mechanismen werden die Aktivierung der Adenosinmonophosphat (AMP)- Kinase (Kemp et al. 1999) sowie erhöhte Konzentrationen von Stickstoffmonoxid (NO) diskutiert (Jessen et al. 2005). Der Stoffwechsel in der Skelettmuskulatur stellt sich nach der Muskelarbeit von Glukoseoxidation auf intramyozelluläre Glykogenneubildung um (Hamdy et al. 2001; Wojtaszewski et al. 2002). Weiterhin kommt es zu einer gesteigerten muskulären Hexokinase II-Aktivität (Koval et al. 1998) sowie nach körperlicher Aktivität zu einer erhöhten Glukoseaufnahmekapazität der Leber (Galassetti et al. 1999). Zusammengefasst führen diese metabolischen Veränderungen zu einer Verbesserung der muskulären und hepatischen Insulinsensitivität.

#### **1.4.3 Langzeiteffekte auf den Glukosestoffwechsel**

Längerfristige, wiederholte körperliche Aktivität führt zu weiteren, strukturellen Adaptationsvorgängen. Hinsichtlich des Glukosestoffwechsels führt gesteigerte körperliche Aktivität zur Verbesserung der peripheren Insulinsensitivität, die unter anderem auch in einer Reduktion der Hyperinsulinämie zum Ausdruck kommt (Wassermann et al. 1996, Sigal et al. 2004). Weiterhin stimuliert Sport die muskuläre Phosphatidylinositol-3- (PI-3) Kinasen-Aktivität (Kirwin et al. 2000) und die GLUT-4-Expression (Lee et al. 2002). Osmann et al. (2001) wiesen einen Anstieg der Insulin-stimulierten MAP-Kinase-Signalwege nach, und

Bruce et al. (2004) zeigten eine Mobilisation des intramuskulären Triglyzeridpools nach Sport. Daneben nutzt der Organismus zur Energiegewinnung bei submaximaler Dauerbelastung verstärkt Fettsäuren (Halle et al. 2008). Insgesamt kommt es zu einer Zunahme des oxidativen Stoffwechsels mit Abnahme erhöhter Glukose- und Triglyzeridwerte und Verbesserung des HDL-/LDL-Quotienten (Halle et al. 1999). Mit steigender Trainingsintensität gewinnt Muskelglykogen als Energielieferant an Bedeutung (Kang et al. 1996).

### **1.5 Bedeutung von Trainingsart, -intensität und -frequenz**

Sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining führen in vergleichbarer Weise zu den o. g. Adaptationsvorgängen. Beide Trainingsstrategien verbessern bei regelmäßiger Durchführung die Insulinsensitivität (Snowling et al. 2006). Die Vorteile des Krafttrainings liegen im substanziellen Zuwachs an Muskelmasse, der einem altersbedingten Muskelmassenverlust entgegenwirken kann und allgemein zu einer verbesserten Glukoseverwertung führt. Desweiteren besteht eine bessere Akzeptanz und Durchführbarkeit des Krafttrainings bei adipösen und älteren Diabetikern (Halle et al. 2008). Beste Ergebnisse erzielen Trainingsprogramme, die Ausdauer- und Krafttrainingskomponenten kombinieren, weshalb diese aktuell präferiert werden (Amerikanische Diabetesgesellschaft, 2007). Da die trainingsbedingte Verbesserung der Insulinsensitivität spätestens 72 Stunden nach körperlicher Aktivität ihre Wirkung verliert (Boule et al. 2005), sollte an den meisten, idealerweise an allen Tagen der Woche mindestens 30 Minuten trainiert werden (Amerikanische Diabetesgesellschaft, 2007). Bezüglich des Trainingszeitpunktes können moderate Übungseinheiten in der morgendlich postprandialen Phase die circadianbedingte, endogene Glukoseproduktion hemmen und dadurch das Ausmaß folgeschwerer, hyperglykämischer Episoden mindern (Praet et al. 2007). Obwohl sowohl Kraft- als auch Ausdauertraining effektive Therapiestrategien in der Basistherapie von Patienten mit Typ 2 Diabetes darstellen, wird diese Therapiemöglichkeit zu selten, zu kurzfristig oder in falscher Intensität eingesetzt (Albright et al. 2000). Deshalb ist eine regelmäßige körperliche Betätigung in der Basistherapie des Typ 2 Diabetes zu fordern. Dabei sollten die Patienten im Vergleich zur Alltagsaktivität mindestens eine kumulative Mehraktivität von ca. 1000kcal pro Woche durch eine individuell angemessene, "komfortable" Trainingsintensität erreichen (Albright et al. 2000). Um die Verbesserungen im Glukosestoffwechsel dauerhaft zu erhalten, ist eine Anpassung (Erhöhung) der Trainingsintensität an die durch das Training gesteigerte Leistungsfähigkeit notwendig (Albright et al. 2000).

## **1.6 Empfehlungen zur Bewegungstherapie**

Wesentliche Empfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft zur Bewegungstherapie sind im Folgenden verkürzt zusammengefasst (Halle et al. 2008):

- 1) Vor Aufnahme einer regelmäßigen körperlichen Betätigung ist eine sportmedizinisch-diabetologische Untersuchung zu empfehlen, deren Aufmerksamkeit insbesondere der Abklärung einer koronaren Herzkrankheit sowie einer diabetischen Retino- und Neuropathie gilt.
- 2) Patienten mit Metabolischen Syndrom und pathologischer Glukosetoleranz sollten in ein Programm zur Lebensstiländerung eingebunden werden. Dieses sollte neben einer Ernährungsumstellung insgesamt mindestens 150 Minuten Ausdauertraining pro Woche - verteilt auf mindestens 3 Tage - beinhalten.
- 3) Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes sollten ergänzend zu allen anderen Maßnahmen eine Bewegungssteigerung von circa 300 Minuten pro Woche anstreben, welche auf eine Verminderung der medikamentösen Therapie abzielt.
- 4) Die ausgeführten Sportarten sollten dosierbar sein, individuell angepasst werden und durch eine Intensität von 60-70% der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) einen zusätzlichen Energieverbrauch von circa 27 Met-Stunden pro Woche erreichen. Walking, Nordic Walking, Fahrradfahren oder Schwimmen sind daher zu favorisieren.
- 5) Kraftsport ist allein und in Kombination mit Ausdauertraining möglich, sollte jedoch grundsätzlich und besonders bei Hypertonie und Retinopathie erst nach spezieller Einweisung durchgeführt werden.

## 2. Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit soll die Auswirkungen eines 12monatigen, praxisnahen, moderaten Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration, das Körpergewicht sowie auf Parameter der Glukosehomöostase ( $\text{HbA}_{1c}$ , Nüchtern-Plasmaglukose) und der Insulinsensitivität (Nüchterninsulin-Plasmakonzentration, HOMA-Index) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersuchen. Die Patienten trainieren dabei im Rahmen eines Programms, das auf den aktuellen Empfehlungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit Typ 2 Diabetes basiert (Kemmer et al. 2009), zweimal pro Woche für jeweils 60 Minuten bei 50-70% ihrer individuellen maximalen Leistungsfähigkeit. Das Training wird durch Trainer und/oder Physiotherapeuten angeleitet sowie überwacht und umfasst jeweils 10-15 Minuten Laufband, Fahrradergometer oder Rudergerät-Training zu Beginn und am Ende des Trainings und 40-50 Minuten Gerätetraining. Die Messung der Zielparameter erfolgte vor Beginn der Intervention, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten körperlichen Trainings. Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) Welchen Einfluss hat ein moderates, zweimal wöchentliches, kombiniertes Kraft-Ausdauer-Training auf die Entwicklung von Körpergewicht und BMI nach 3, 6 und 12 Monaten?
- 2) Führt das moderate Trainingsprogramm zu einer Verbesserung von Parametern des Glukosestoffwechsels ( $\text{HbA}_{1c}$ , Nüchtern-Plasmaglukose), der Insulinsensitivität (Nüchterninsulin-Plasmakonzentration, HOMA-Index), Interleukin-6 und gibt es Unterschiede in der Dynamik dieser Parameter?
- 3) Lässt sich durch das Trainingsprogramm eine Reduktion der bei Patienten mit Typ 2 Diabetes erhöhten Chemerin-Serumkonzentration erreichen?
- 4) Ist die Chemerin mRNA Expression in gepaarten Proben aus abdominal omentalem und subkutanem Fettgewebe mit dem BMI, der Körperfettmasse und metabolischen Parametern assoziiert?
- 5) Wie verhält sich die Chemerin-Serumkonzentration nach einem drastischen Gewichtsverlust infolge einer bariatrischen Operation?
- 6) Korrelieren mögliche Verbesserungen im Chemerinspiegel, der Parameter des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität mit Veränderungen des Körpergewichtes?



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Klinische Methoden**

##### **3.1.1 Patientenselektion und Studiendesign**

Ausschlaggebend für die Teilnahme an dieser Studie war die Motivation zur Verbesserung der eigenen Krankheitssituation. Rekrutiert wurden Patienten mit Typ 2 Diabetes, die in der Ambulanz der Klinik für Endokrinologie und Nephrologie am Universitätsklinikum Leipzig, in kooperierenden diabetologischen Schwerpunktpraxen (Dr. Drynda, Dr. Schönauer, Dr. Müller) oder 10 weiteren Hausarztpraxen behandelt wurden. Die Patientenselektion erfolgte beginnend im Jahre 2003 im Rahmen einer fortlaufenden Rekrutierung der Klinik für Endokrinologie und Nephrologie am Universitätsklinikum Leipzig, im Zuge derer seitdem ca. 5-10 Patienten pro Woche zur Teilnahme an einem Sportprogramm motiviert werden konnten. Grundlage dieser Arbeit bildet der prospektiv definierte Beobachtungszeitraum vom 01. 01. 2004 – 31. 12. 2005. In dieser Zeit wurden Daten von 710 Patienten erfasst, von denen 156 die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie erfüllten. Es wurden die Daten von 120 Patienten (77 Frauen, 43 Männer) im Alter von 58,7 Jahren (18-80 Jahre) und einem initialen BMI von  $34,5 \text{ kg/m}^2 \pm 6,3$  analysiert, von denen nach Abschluss des 12monatigen Trainingsprogramms vollständige Datensätze vorlagen. Die Basisuntersuchungen erfolgten im Zeitraum vom 06.10.2003 – 31.12.2004 im Rahmen der Sportmedizinischen Ambulanz der Sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig (Leiter: Prof. Dr. med. M. Busse) durch 2 Untersucher (Dr. med. C. Bankwitz, Dr. med. M. Blüher). Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

##### **Einschlusskriterien:**

- Männer und Frauen mit behandeltem oder neu entdecktem Typ 2 Diabetes
- Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

##### **Ausschlusskriterien:**

- Schwerwiegende metabolische Erkrankungen
- Kardiovaskuläre Erkrankungen

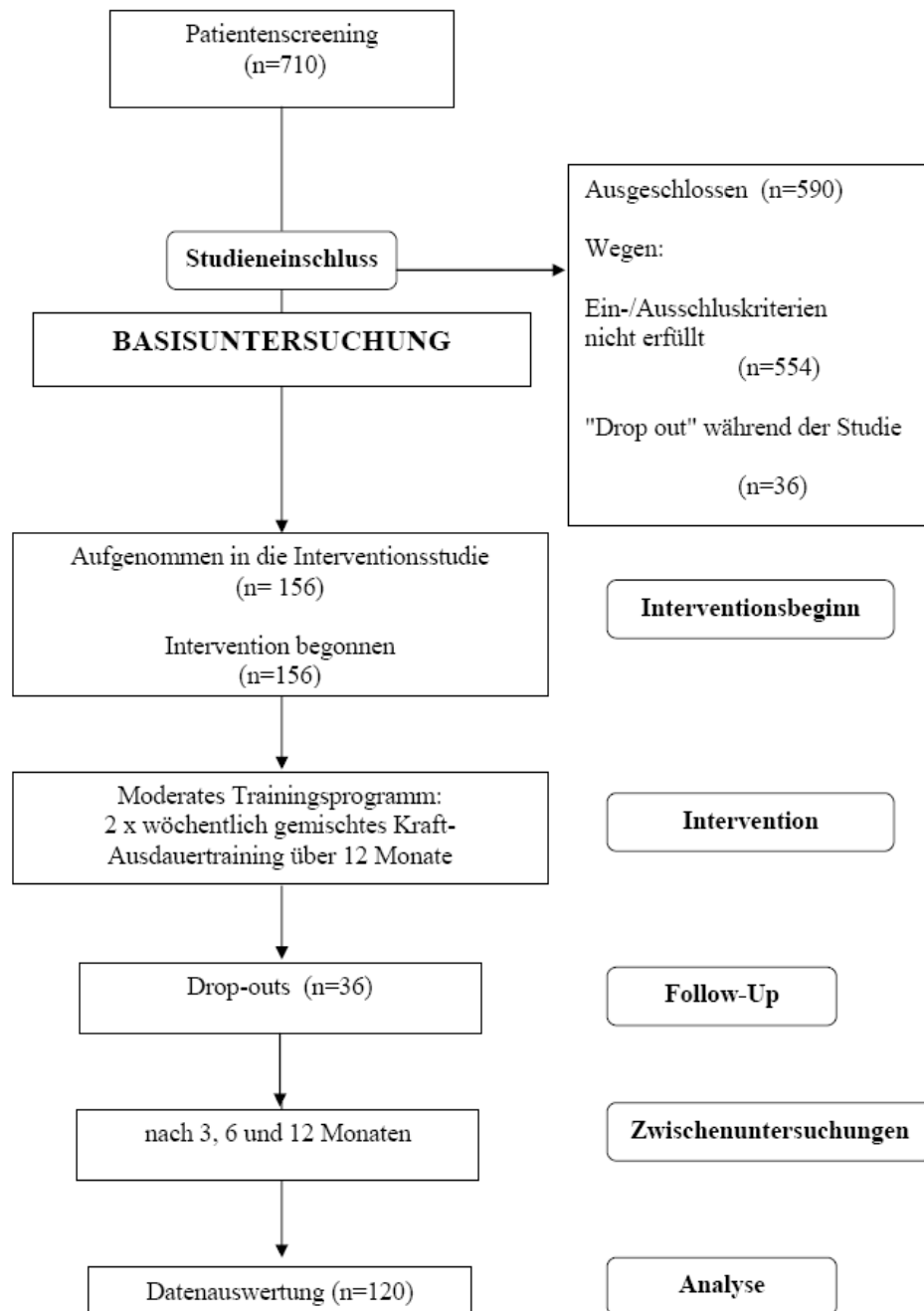
- Klinische Symptome einer koronaren Herzerkrankung
- Ischämiezeichen in der Spiroergometrie
- Maximale Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie < 25 Watt
- Pathologische transthorakale Echokardiographie
- Typ 1 Diabetes
- ALAT, ASAT oder GGT > 2,5fach über dem oberen Normbereich
- Schilddrüsenerkrankungen
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Schwangerschaft

Zu Beginn der Studie und nach 3, 6 und 12 Monaten moderaten körperlichen Trainings wurden folgende Parameter erhoben oder gemessen:

- Klinische Untersuchung, BMI, Medikamentenanamnese, Eigenanamnese
- Nüchtern-Blutentnahme: Glukose, Insulin, kleines Blutbild, Lipidprofil, C-Peptid, HbA<sub>1c</sub>, Routinelabor, Leptin-, Adiponektin-, Chemerin-Serumkonzentrationen
- Ruhe EKG
- maximale, Symptom-limitierte Ergospirometrie

Die Patienten nahmen nach eingehender Aufklärung freiwillig an dieser Studie teil und bestätigten dies durch Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung (Anlage). Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt (Ethikvotum 014/2004).

## Studiendesign:



### **3.1.2 Trainingsprogramm**

Das Trainingsprogramm wurde unter Anleitung und Kontrolle von Physiotherapeuten sowie Sporttherapeuten an der Leibniz-Klinik (Direktor: Prof. Dr. M. W. Busse) durchgeführt. Die Patienten absolvierten ein 12monatiges, moderates Trainingsprogramm mit jeweils 2 Trainingsterminen pro Woche. Zu jedem Trainingstermin trainierten die Patienten unter Aufsicht  $60 \pm 15$  Minuten. Das Training umfasste 20 Minuten Aufwärm- und Abkühlphase, 20 Minuten Fahrradergometer-Training, 20 Minuten Training am Rudergerät und 20 Minuten Krafttraining an Krafttrainingsgeräten. Die Messung der Zielparameter erfolgte vor Beginn der Intervention, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten körperlichen Trainings. Das Training fand unter strikter ärztlicher und leistungsphysiologischer Überwachung statt. Dabei wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzuckerspiegel im Abstand von 15 Minuten überprüft. Die submaximale Belastung wurde anhand der Ergebnisse der Ergospirometrie festgelegt. Dabei wurde eine Belastung angestrebt, die 70% der maximalen Herzfrequenz nicht überschreiten sollte.

### **3.1.3 Anthropometrische Messwerte**

Die Ermittlung des Körpergewichtes wurde vor und während des gesamten Studienzeitraumes mit derselben Personenwaage (Firma Hanson) vorgenommen. Die Messgenauigkeit der Waage ist mit  $\pm 0,5$  kg angegeben. Die Messungen wurden an leicht bekleideten Probanden (Gewicht der Kleidung  $< 0,5$  kg) durchgeführt. Die Ermittlung des Body-Mass-Index' (BMI) erfolgte nach der Formel Körpergewicht [kg]/(Körpergröße [m])<sup>2</sup>.

### **3.1.4 Ergospirometrie**

Die Ergospirometrie zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) unter Belastung wurde bei allen Patienten zu Beginn und am Ende der Studie 3 Tage nach dem letzten kontrollierten körperlichen Training durchgeführt. Die maximale Sauerstoffaufnahme gilt dabei als indirektes Maß für die Belastungsfähigkeit der Patienten. Die Ergospirometrie erfolgte in aufrecht sitzender Position auf einem konventionellen, elektronisch gebremsten Fahrradergospirometer (Firma Erich Jaeger, Höchberg, Deutschland) in Schritten von 25 Watt für je 3 Minuten. Dabei wurde ein halboffenes System verwendet, das mit Hilfe eines Pneumotachographen das Atemminutenvolumen, die expiratorische  $CO_2$ -Konzentration sowie die expiratorische  $O_2$ -Konzentration bestimmt. Aus diesen Daten wurden die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$  in l/min), die  $CO_2$ -Abgabe ( $VCO_2$  in l/min) sowie der respiratorische Quotient ( $RQ = VCO_2 / VO_2$ ) berechnet. Die Ergebnisse der Messungen wurden dabei über einen Zeitraum von 30 Sekunden gemittelt und die anaerobe Schwelle

bestimmt (Wassermann et al. 1973). Nach einer Ruhephase von 5 bis 10 Minuten auf dem Ergospirometer stellte sich ein Plateau ein. Die Ergospirometrie wurde bei Auftreten klinischer Symptome (Dyspnoe, Angina pectoris etc.) oder bei subjektiver Erschöpfung abgebrochen.

### **3.2 Untersuchungen zu Chemerin**

Zusätzlich zur Untersuchung der Dynamik der Chemerin-Serumkonzentration während des moderaten einjährigen Trainingsprogrammes bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden zwei weitere Studien zum besseren Verständnis über die Regulation der Chemerin-Serumkonzentration und mRNA-Expression im humanen Fettgewebe durchgeführt. Dazu wurden in einer Querschnittsstudie gepaarte omentale und subkutane Fettgewebsbiopsien hinsichtlich der Chemerin-Genexpression und dem Zusammenhang mit anthropometrischen, biochemischen und klinischen Parametern untersucht. In einer prospektiven Studie wurden die Auswirkungen von starkem Gewichtsverlust 1 Jahr nach einer bariatrischen Operation auf die Chemerin-Serumkonzentrationen ermittelt.

#### **3.2.1 Chemerin-mRNA Expression im humanen Fettgewebe**

Grundlage für die Untersuchung der Chemerin-mRNA Expression in verschiedenen Fettdepots bildete eine in der Klinik für Endokrinologie etablierte Fettgewebekbank, von der 79 aufeinander folgende Patienten ausgewählt wurden. Die Patienten nahmen nach eingehender Aufklärung freiwillig an dieser Studie teil und bestätigten dies durch Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt (Ethikvotum 021/2006).

Gepaarte abdominal omentale und subkutane Fettgewebsbiopsien (ca. 1g) wurden während verschiedener chirurgischer Eingriffe wie Cholezystektomie, Laparoskopie, Hernienoperationen, Sleeve resections und Magenbypass (Roux-en-Y)-Operationen in zwei Zentren (Universitätsklinikum Leipzig, Chirurgische Klinik II, OA A. Dietrich, und Städtisches Klinikum Karlsruhe, Prof. M. Schön) entnommen und sofort nach der Entnahme in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Alle Patienten wiesen 3 Monate vor der Operation ein stabiles Körpergewicht auf. Bei allen Patienten wurden umfangreiche Laboruntersuchungen (siehe 3.3), Körpergewicht, Bestimmung der Körperfettmasse (DEXA-Scan) sowie Messung der Insulinsensitivität mittels euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamps durchgeführt. Die Messung des Körperfettgehaltes erfolgte mittels Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DEXA-Scan). DEXA basiert methodisch auf der Messung der Strahlungstransmission von zwei

separaten Photonen-Energien (38 KeV und 70 KeV) durch ein Medium, wie zum Beispiel Weichteilgewebe (LUNAR® Handbook of Operators Manual).

### **3.2.2 Euglykämisch-hyperinsulinämischer Clamp**

Bei allen Studienteilnehmern wurde 1-2 Tage vor der Operation ein euglykämisch-hyperinsulinämischer Clamp durchgeführt (De Fronzo et al. 1979, Blüher et al. 2002). Der Clamp wurde in stressfreier Umgebung durchgeführt und die Probanden hatten am Tag der Untersuchung keine nennenswerte körperliche Aktivität. Nach einer 10-stündigen Nüchternphase über Nacht wurde ein hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp mit 40 mU/m<sup>2</sup>/min humanem Insulin (Actrapid, Novo Nordisk, Bagsværd, Dänemark) und einer variablen Infusion von 10 % Glukose für mindestens 2 Stunden bis zum Erreichen des Steady-State durchgeführt. Alle Infusionen wurden in eine Unterarmvene verabreicht, während Blutabnahmen vom gegenseitigen Arm durchgeführt wurden. Blutproben wurden direkt zentrifugiert und danach bis zur Analyse bei -80°C eingefroren. Kapilläre Blutglukose wurde alle 5 Minuten bestimmt mittels Glukose-Oxidase Reaktion (Dr. Müller Super GL, Freital, Deutschland). Insulinresistenz wurde berechnet als Glukoseinfusionsrate (mg/min) während Steady State, dividiert durch das Körpergewicht des entsprechenden Probanden (M-Wert).

### **3.2.3 RNA-Extraktion**

Für die RNA-Isolation aus den Fettgewebeproben wurde das Homogenat in 60µl Natriumacetat (3M, pH5,2), 500µl eines Chloroform-Isoamylalkohol-Gemisches (49:1 Vol%) und 500µl der unteren Schicht der Aqua-Roti-Phenol-Lösung gelöst, geschüttelt und anschließend auf Eis für 15 min inkubiert. Nach 15minütigem Zentrifugieren (14 000 rpm, 4°C) wurde die obere wässrige Phase, die die RNA enthält, in ein steriles RNase-freies Reaktionsgefäß überführt, die untere Phase wurde verworfen. Die weiteren Extraktionsschritte erfolgten mit dem RNEasy MiniKit der Firma Qiagen (Hilden, Deutschland).

### **3.2.4 cDNA-Synthese**

Die einsträngigen RNA-Moleküle wurden nun mit Hilfe einer reversen Transkriptase (PolyTaQ, Firma Eppendorf, Hamburg) und eines PolyT Primers in doppelsträngige cDNA umgeschrieben. Diese cDNA wurde als Template in den im folgenden beschriebenen polymerase chain reactions (PCR) eingesetzt.

### 3.2.5 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Das Prinzip der PCR beruht auf der Amplifikation des spezifischen DNA-Abschnittes auf ein Vielfaches. Durch Temperaturerhöhung auf 95°C kommt es zur Denaturierung, d. h. zur Auftrennung des DNA-Doppelstranges (dsDNA) in die beiden Einzelstränge (ssDNA). Die rasche Abkühlung auf 58°C hat zur Folge, dass sich die Primer komplementär an die ssDNA anlagern können. Die Strangverlängerung erfolgt bei 72°C durch die Taq-Polymerase. Die Polymerase nutzt dazu die Primer als Ansatzpunkte und ergänzt in Anwesenheit der Nukleotide (dNTP) die Einzelstränge zu Doppelsträngen. Durch diese *in vitro* Replikation entstehen zwei neue Doppelstränge, die wiederum als Matrize dienen. Diese Reaktionsschritte werden 40 mal zyklisch wiederholt. Die DNA-Kopien ( $2^n$ ) besitzen somit eine spezifische Länge, die von den zwei verschiedenen Primern (Forward und Reverse) mit gegensinniger Orientierung vorgegeben sind, weil diese an den jeweiligen Enden bzw. Anfängen komplementär angelagert sind.

Die Spezifität der PCR wurde durch Gelelektrophorese untersucht. Dazu wurde ein 3%iges ethidiumbromidhaltiges Agarose-Gel hergestellt. Durch Aufkochen von 3 g Agarose mit 100 ml Tris-Borat-Laufpuffer verflüssigte sich die Agarose und wurde nach vollständiger Lösung mit Ethidiumbromid (5 µl auf 100 ml Agarosegemisch) versetzt. Nach gleichmäßiger Verteilung des Ethidiumbromids wurde die flüssige Agarosegellösung in eine Gelkammer (BioRad, München, Deutschland) gefüllt, der Taschenkamm eingesetzt, und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Erstarrung wurde das Gel in eine gelelektrophoretische Kammer eingesetzt und mit Laufpuffer befüllt. Danach erfolgte die Beladung der Geltaschen mit dem DNA Amplifikat, welches zuvor mit 5 µl Phenolblauglyzeriumgemisch versetzt wurde, um die DNA zu beschweren (Glyzerin) und um das Amplifikat visuell (Bromphenolblau) sichtbar zu machen. Für die Auswertung wurde jeweils eine Positivkontrolle und ein DNA Größenstandard (100 bp DNA-Ladder, MBI Fermentas, St. Leon-Rot, Deutschland) mitgeführt. Die gelelektrophoretische Größenauftrennung in Richtung Anode erfolgte bei einer Spannung von 100 V für eine Stunde.

### 3.2.6 Real time Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)

Um die mRNA-Expression quantitativ in den gepaarten Fettgewebsproben bestimmen zu können, wurde jeweils eine real-time PCR für zwei Kontrollgene ("Housekeeping genes": 36B4 und 18S rRNA) und Chemerin durchgeführt. Die PCR Reaktion erfolgte im Peltier Thermal Cycler, PTC-200, der Firma Bio-Rad (Hercules, Californien, USA). Zur spezifischen PCR-Amplifikation von Chemerin wurden zwei spezifische Primerpaare mit dem Primer

Express Software (Applied Biosystems, Foster City; California; USA) generiert und bei der Firma MWG (Ebersberg; Deutschland) zur Synthetisierung in Auftrag gegeben. Die spezifischen Primerpaare zur Chemerin mRNA-Bestimmung wurden ausgewählt: Vorwärtsprimer: 5'- GGAAGAAACCCGAGTGCAAAG-3' and Rückwärtsprimer: 5'- TGATGCAGGCCAGGCATT-3'.

### **3.3 Untersuchungen der Chemerin-Serumkonzentration nach starkem Gewichtsverlust 1 Jahr nach einer bariatrischen Operation**

Bei insgesamt 15 Patienten (12 Frauen, 3 Männer) wurde die Veränderung der Chemerin-Serumkonzentration nach einer Gewichtsreduktion von  $45,3 \pm 7,4$  kg ein Jahr nach einer bariatrischen Operation (8 Sleeve resections und 7 Roux-en-Y-Magenbypass) ermittelt. Die Eingriffe wurden in zwei Zentren (Universitätsklinikum Leipzig, Chirurgische Klinik II, OA A. Dietrich, und Städtisches Klinikum Karlsruhe, Prof. M. Schön) durchgeführt. Die Blutentnahmen dazu erfolgten standardisiert (siehe 3.4) direkt vor sowie 12 Monate nach dem Eingriff.

### **3.4 Labormethoden**

Die Blutentnahmen erfolgten nach mindestens 12 Stunden Nahrungskarenz am sitzenden Probanden nach fünfminütiger Ruhepause. Die Blutentnahmen im Rahmen des Trainingsprogramms erfolgten 3 Tage nach dem letzten Trainingstermin, um Effekte des akuten Trainings auf die Laborparameter auszuschließen. Daneben wurden jeweils vor Beginn des sportlichen Trainings Glukosewerte bestimmt. Dies erfolgte mittels Kapillarblut aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere. Die Proben wurden mit konventionellen Messgeräten zur Glucoseselbstbestimmung analysiert (Accucheck Sensor Comfort, Accucheck Ariva, Freestyle Mini, etc.). Durch die Blutentnahmen ergaben sich keine Einschränkungen bezüglich des Trainingsablaufs.

#### **3.4.1 Routinelaborparameter und Bestimmung der Zielparameter der Studie**

Folgende Laborwerte wurden mit standardisierten Labormethoden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. J. Thiery) bestimmt:

- Hämoglobin (g/dl)



- Thrombozyten (pro  $\mu\text{l}$ )
- Kreatinin (mg/dl)
- Harnstoff-N (mg/dl)
- Kalium (mmol/l)
- Fibrinogen (mg/dl)
- Gesamteiweiß (g/dl)
- Albumin (g/dl)
- Triglyzeride (mg/dl)
- Gesamt-Cholesterin (mg/dl)
- HDL-Cholesterin (mg/dl)
- LDL-Cholesterin (mg/dl)

Die Bestimmung des  $\text{HbA}_{1c}$  -Wertes aus 1 ml EDTA-Vollblut erfolgte mit einem HPLC-Test von der Firma Bio-Rad. Der Referenzbereich liegt bei 3,4 – 6,1 %. Die Glukosebestimmung (nüchtern) im Plasma wurde mit einem Hexokinase-Test der Firma Roche durchgeführt. Als Messgerät diente ein Vitado Glukose Analyzer Super GL, dessen Messbereich zwischen 0,6 – 50 mmol/l liegt. Als Probenmenge wurden 10 – 20  $\mu\text{l}$  verwendet. Im Serum liegt der Referenzbereich für Glukose bei einem nüchternen Patienten bei 4,16 – 6,38 mmol/l. Der Referenzbereich für Glukose im Vollblut liegt zwischen 3,5 – 5,5 mmol/l. Die Bestimmung der Insulin-Plasmakonzentration erfolgte mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Mercodia, Schweden). Die Sensitivität des Assays betrug 1mU/l. Die Bestimmung des HDL- und LDL-Cholesterins im Serum erfolgte durch einen turbidimetrischen Tina-Quant-Test der Firma Roche. Für das LDL-Cholesterin richten sich die Referenzwerte in der Primärprävention nach dem Risiko. Sie werden bei einer koronaren Herzerkrankung und bei einem Diabetes mellitus mit  $< 2,6 \text{ mmol/l}$  ( $< 100 \text{ mg/dl}$ ) angegeben. Für das HDL-Cholesterin liegt der Referenzbereich bei  $> 0,9 \text{ mmol/l}$  ( $> 35 \text{ mg/dl}$ ). Bei der Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum wurde ein CHOD-Pap-Farbtest der Firma Roche verwendet. Der Referenzbereich liegt bei  $< 5,2 \text{ mmol/l}$  ( $< 200 \text{ mg/dl}$ ). Die Bestimmung der Triglyzeride im Serum erfolgte mittels enzymatischem Farbtest der Firma Roche. Das Volumen für die Parameter Glukose, HDL, LDL, Cholesterin und Triglyzeride betrug dabei mindestens 200  $\mu\text{l}$  Serum.

Zur Bestimmung der freien Fettsäuren aus mindestens 100  $\mu\text{l}$  Serum wurde ein enzymatischer Farbtest der Firma WAKO verwendet. Der Referenzbereich liegt bei 0,1 – 0,6 mmol/l, die Sensitivität wird mit 0,05 nmol/l angegeben. Die Konzentrationen von Chemerin wurden im

ELISA mit Hilfe kommerzieller Kits (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) bestimmt. Zur Bestimmung des Leptins im Serum wurde ein hausgener Radioimmunoassay verwendet, dessen Ergebnisse mit denen eines kommerziellen Radioimmunoassays der Firma Mediagnost vergleichbar sind. Die Sensitivität wird mit 0,2 ng/ml angegeben. Für Leptin werden keine starren Referenzwerte festgelegt. Diese sind abhängig von Alter und BMI. Zur Bestimmung von Adiponectin wurde ein System der Firma Mediagnost verwendet. Der Referenzbereich liegt zwischen 2,02 – 11,54 µg/ml, bei einer Sensitivität von 0,04 ng/ml. Die Konzentrationen von IL-6 wurden im Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) mit Hilfe kommerzieller Kits (R & D Systems, USA) bestimmt.

### **3.4.2 Ermittlung der Insulinsensitivität - HOMA-Index**

Der Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) Index nach Haffner (1997) ist klinisch am weitesten verbreitet. Er charakterisiert vor allem die hepatische Insulinresistenz und wurde mittels folgender Formel ermittelt:

$$\text{HOMA-IR} = \text{nüchtern Plasmainsulin} \times \text{Nüchternplasmaglukose} / 22,5$$

### **3.5 Statistische Auswertung der Daten**

Die ermittelten Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Die Gruppenvergleiche und Vergleiche vor und nach Intervention wurden mittels gepaarten T-Tests verglichen. Dabei wurden p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

Die statistischen Analysen des Datenmaterials wurden mit dem Programm SPSS Version 14.0.1 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Für alle Parameter wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Vergleiche der Patienten untereinander erfolgten mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Bei den Vergleichen der Parameter eines Patienten konnte auf den t-Test für verbundene Stichproben zurückgegriffen werden. Lineare univariate Regressionsanalysen wurden nach Pearson durchgeführt. Die graphischen Darstellungen des Datenmaterials wurden mit dem Programm Graph Pad Prism<sup>R</sup> Version 4.03 (Graph Pad Software Inc., 1992-2005) erarbeitet. Ausnahmen bilden die Korrelations- und Regressionsgrafiken, welche mit dem Programm SPSS<sup>R</sup> Version 14.0.1 (Copyright © SPSS Inc., 1989-2005) erstellt wurden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Es wurden Daten von 120 Patienten (77 Frauen und 43 Männer) ausgewertet. Dabei wurden ausgehend von insgesamt 710 Patienten mit Typ 2 Diabetes, die für eine Teilnahme am Sportprogramm motiviert werden konnten, nur jene Patienten in die endgültige Auswertung einbezogen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme erfüllten und für die nach Abschluss des 12monatigen Trainingsprogramms vollständige Datensätze vorlagen. Vor Beginn des Trainingsprogramms erfolgten eine ausführliche Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung jedes Patienten (Aufklärungsbogen siehe Anhang). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig bewilligt (Ethikvotum 014/2004). Die Basisparameter der in die Studie eingeschlossenen Frauen und Männer sind in **Tabelle 2** dargestellt. Bereits vor Trainingsbeginn erhielten 99 Patienten eine medikamentöse Diabetestherapie. Diese bestand entweder aus dem oralen Antidiabetikum Metformin (n=43), oder einer intensivierten Insulintherapie (n=36) oder einer Kombinationstherapie aus beiden Therapieformen (n=20) und wurde zusätzlich zum Trainingsprogramm unverändert weitergeführt.

Im Folgenden werden die Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Zielparameter dieser Studie (BMI, Leistungsfähigkeit, Chemerin-Serumkonzentration, Parameter des Glukosestoffwechsels:  $HbA_{1c}$ , Nüchtern-Plasmaglukose und der Insulinsensitivität: Nüchterninsulin-Plasmakonzentration, HOMA-IR-Index) sowie Interleukin-6-Serumkonzentration dargestellt. Zusätzlich zu diesen Parametern wurden auch Parameter des Lipidstoffwechsels und anderer Adipokine erfasst und ausgewertet, die allerdings Gegenstand einer parallelen Dissertation sind.

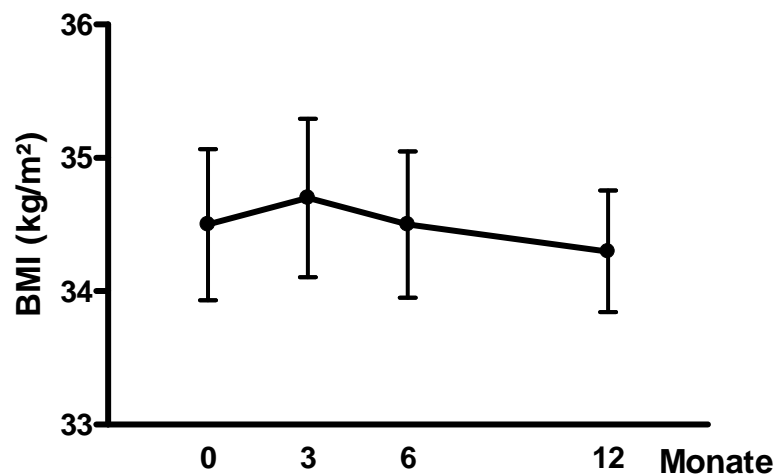
**Tab. 2** Basisparameter der Patienten vor Beginn der Interventionsstudie (Mittelwert  $\pm$  SD). Signifikante Unterschiede sind mit \* ( $p < 0,05$ ) gekennzeichnet.

	n=77	n=43
	Frauen	Männer
Alter (Jahre)	59 $\pm$ 9,6	58 $\pm$ 11
Gewicht (kg)	94,4 $\pm$ 18,5	99,4 $\pm$ 19,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35,4 $\pm$ 6,3	33,1 $\pm$ 6
Leistung (Watt)	43 $\pm$ 14,6	58 $\pm$ 23*
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	25,7 $\pm$ 3,3	30,1 $\pm$ 4,8*
Nüchtern Plasmaglukose (mmol/l)	7,7 $\pm$ 2,2	8,8 $\pm$ 2,9
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,6 $\pm$ 0,9	6,5 $\pm$ 1,1
Nüchtern Plasmainulin (pmol/l)	243 $\pm$ 52	312 $\pm$ 29
HOMA-IR	12,3 $\pm$ 3,4	17,6 $\pm$ 6,3
LDL-Cholesterin (mmol/l)	3,27 $\pm$ 1,0	2,92 $\pm$ 1,1
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,49 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,3*
Cholesterin (mmol/l)	5,61 $\pm$ 1,2	5,16 $\pm$ 1,2*
Triglyceride (mmol/l)	1,85 $\pm$ 0,9	2,36 $\pm$ 2,0
FFA (mmol/l)	0,7 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,3
Leptin (pmol/l)	29,8 $\pm$ 7,8	11,4 $\pm$ 5,4*
Adiponectin (µg/ml)	6,9 $\pm$ 3,9*	5,8 $\pm$ 4,2*
IL-6 (pmol/l)	3,9 $\pm$ 3,7	3,6 $\pm$ 3,2
Chemerin (ng/ml)	225 $\pm$ 31	208 $\pm$ 19

## 4.2 Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Zielparameter der Studie

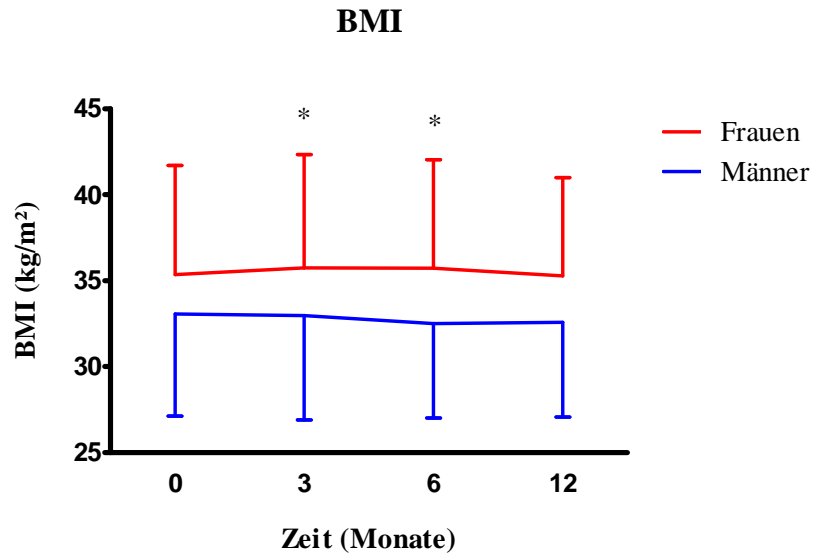
### 4.2.1 Körpergewicht und Body Mass Index

Im Verlauf des 12monatigen, moderaten Trainingsprogramms kam es unabhängig vom Geschlecht zu keinen signifikanten Änderungen des Body-Mass-Index' (BMI) (**Abb. 4**). Es zeichnete sich eine Tendenz zu fallenden BMI-Werten ab dem 3. Trainingsmonat ab. Diese Tendenz war jedoch nicht signifikant.



**Abb. 4** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf den Verlauf des BMI (Mittelwert  $\pm$  SD).

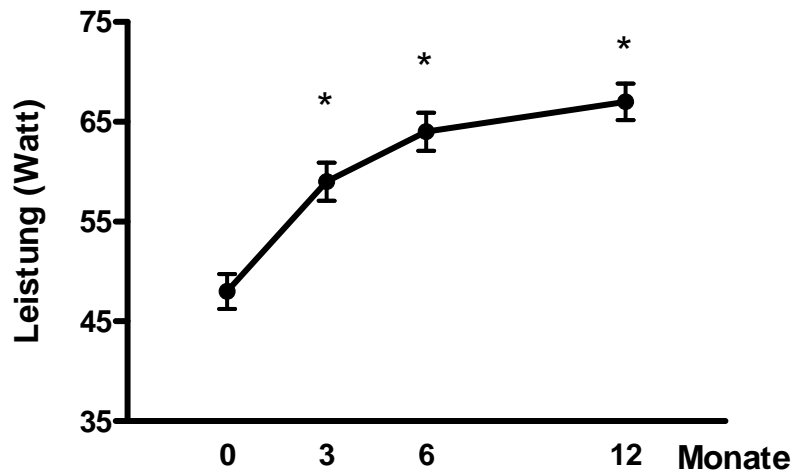
Dabei zeigte der BMI-Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (**Abb. 5**)



**Abb. 5** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Entwicklung des BMI in Abhängigkeit vom Geschlecht (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zwischen Männern und Frauen.

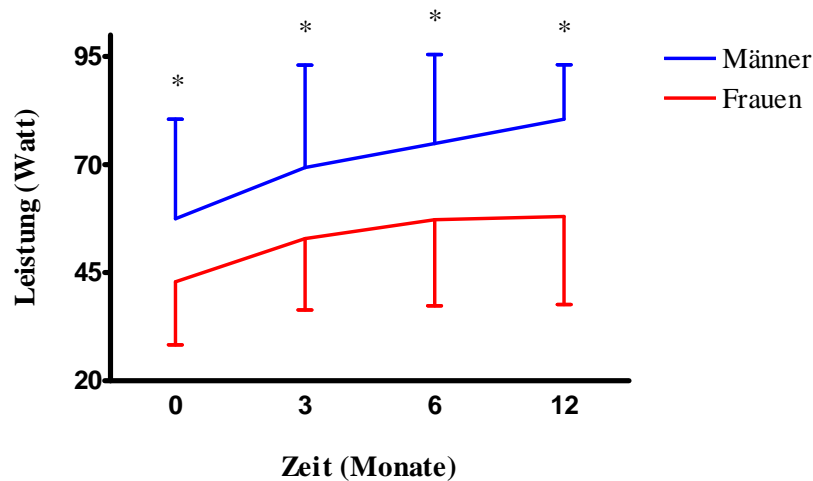
#### 4.2.2 Körperliche Leistungsfähigkeit

Als Beweis für die positiven Auswirkungen des Trainingsprogramms auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer konnte im Verlauf der Studie eine kontinuierliche Verbesserung der mittleren Leistung in der Fahrradergometrie nachgewiesen werden (**Abb. 6**). Alle Interventionszeitpunkte unterschieden sich dabei signifikant von der Ausgangleistungsfähigkeit (**Tab. 1, Abb. 6**).



**Abb. 6** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Entwicklung der Leistungsfähigkeit (mittlere erreichte Leistung während der Fahrradergometrie bei der Erwärmung) (Mittelwert  $\pm$  SD) für alle Studienteilnehmer (n=120). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Männer wiesen hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit zu allen Zeitpunkten signifikant höhere Werte als die Frauen auf (**Abb. 7**).

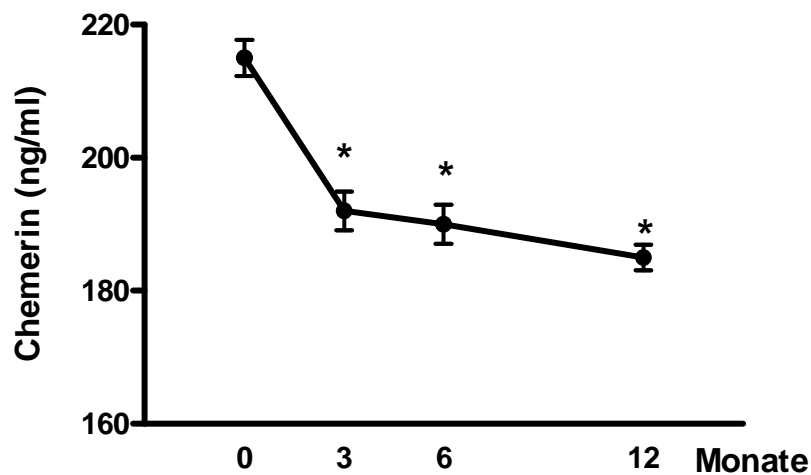


**Abb. 7** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Entwicklung der Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.



#### 4.2.3 Chemerin-Serumkonzentration

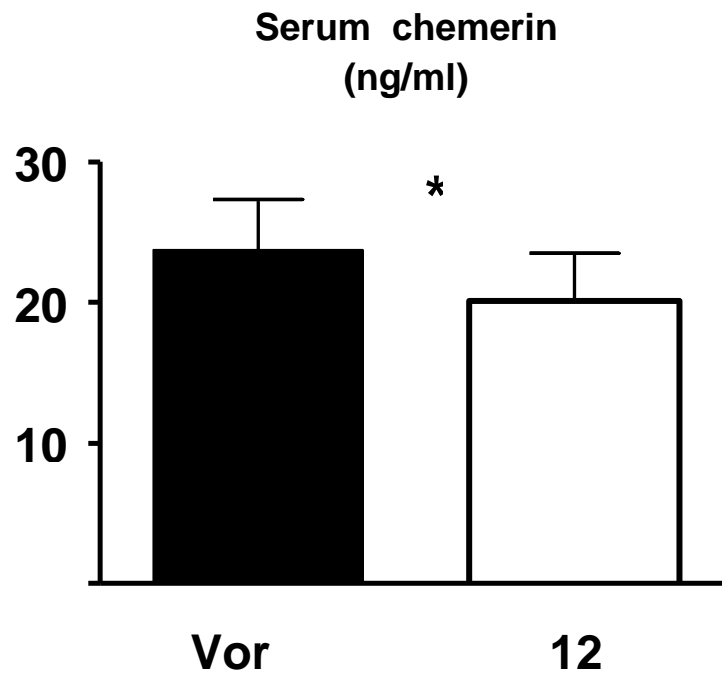
Die Analyse der Chemerin-Serumkonzentrationen ergab bereits 3 Monate nach Beginn des Trainingsprogramms und bis zum Ende fortgesetzt eine signifikante Reduktion der zirkulierenden Spiegel (**Abb. 8**).



**Abb. 8** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

Dabei war der Verlauf der Chemerin-Serumkonzentrationen geschlechtsunabhängig. Zu Studienbeginn bestand eine Tendenz für höhere Chemerin-Serumkonzentrationen bei Frauen (**Tab. 2**), die aber statistisch nicht signifikant war ( $p = 0,09$ ).

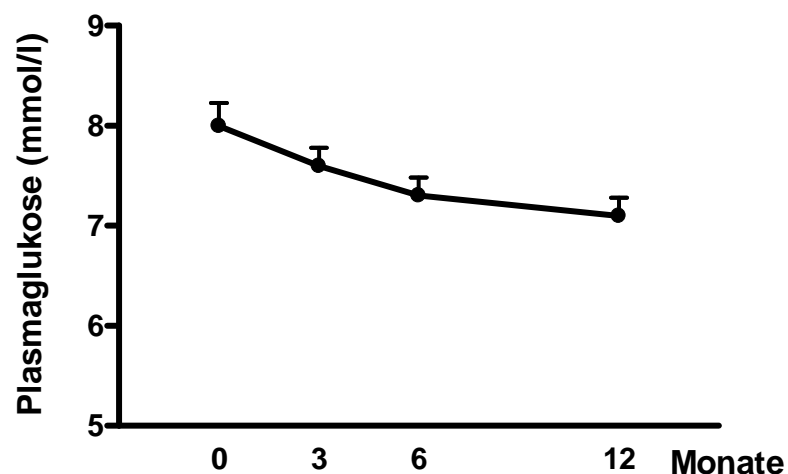
Weiterhin wurde bei insgesamt 15 Patienten (12 Frauen, 3 Männer) die Veränderung der Chemerin-Serumkonzentration nach einer Gewichtsreduktion von  $45,3 \pm 7,4$  kg ein Jahr nach einer bariatrischen Operation (8 Sleeve resections und 7 Roux-en-Y-Magenbypass) ermittelt. Es zeigte sich dabei, dass ein starker Gewichtsverlust mit einer signifikanten Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration verbunden ist (**Abb. 9**).



**Abb. 9** Auswirkungen eines Gewichtsverlustes von  $45,3 \pm 7,4$  kg ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie auf die Chemerin-Serumkonzentration (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

#### 4.2.4 Nüchtern-Plasmaglukose

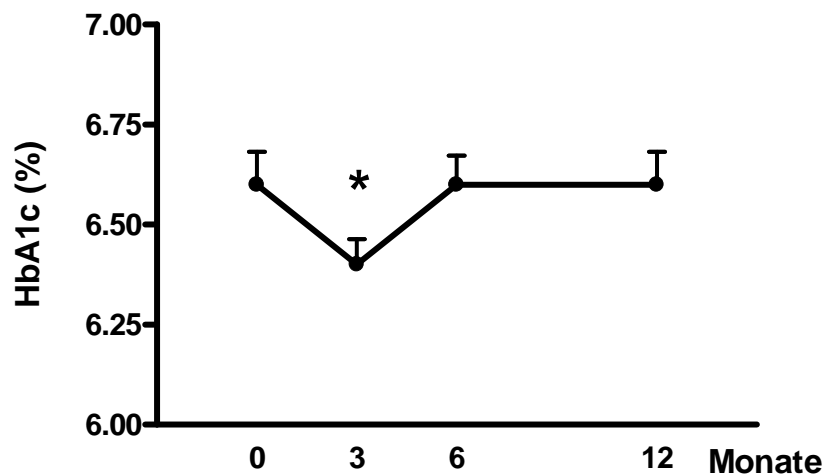
Im Verlauf des Trainingsprogramms zeigten die Nüchtern-Plasmaglukose-Konzentrationen eine Tendenz zur Verbesserung, die allerdings zu keinem Zeitpunkt signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ausfiel (**Abb. 19**).



**Abb. 19** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Nüchtern Plasmaglukose-Konzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD).

#### 4.2.5 HbA<sub>1c</sub>-Wert

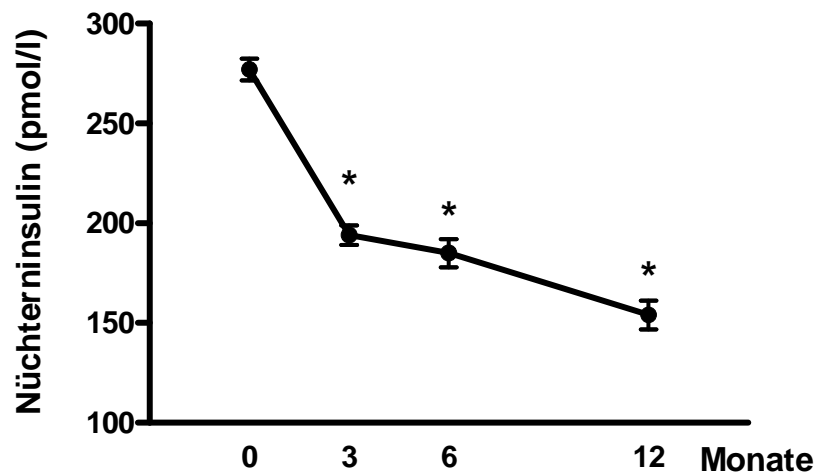
Beim HbA<sub>1c</sub>-Wert kam es zunächst nach 3 Monaten der Trainingsintervention zu signifikant niedrigeren Werten ( $p=0.02$ ), die dann im weiteren Studienverlauf wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrten (**Abb. 20**).



**Abb. 20** Auswirkungen des 12monatigen, moderaten Trainingsprogramms auf die HbA<sub>1c</sub>-Werte (Mittelwert + SD).

#### 4.2.6 Nüchtern-Plasmainsulin

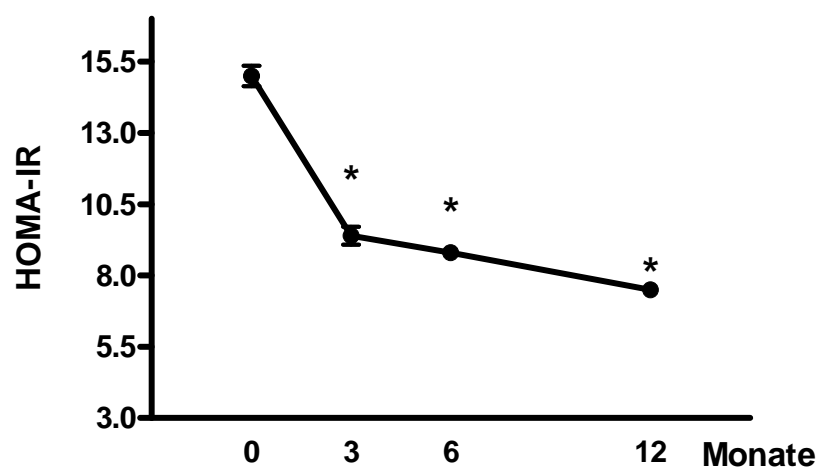
Die Analyse der Nüchtern-Plasmainsulinkonzentrationen ergab beginnend mit 3 Monaten nach Initiierung des Trainingsprogramms und bis zum Ende fortgesetzt eine signifikante Verbesserung der Hyperinsulinämie (**Abb. 21**). Es kam allerdings trotz dieser signifikanten Verbesserungen nicht zu einer kompletten Normalisierung der Insulinspiegel.



**Abb. 21** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die Nüchtern-Plasmainsulin-Konzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

#### 4.2.7 HOMA-IR

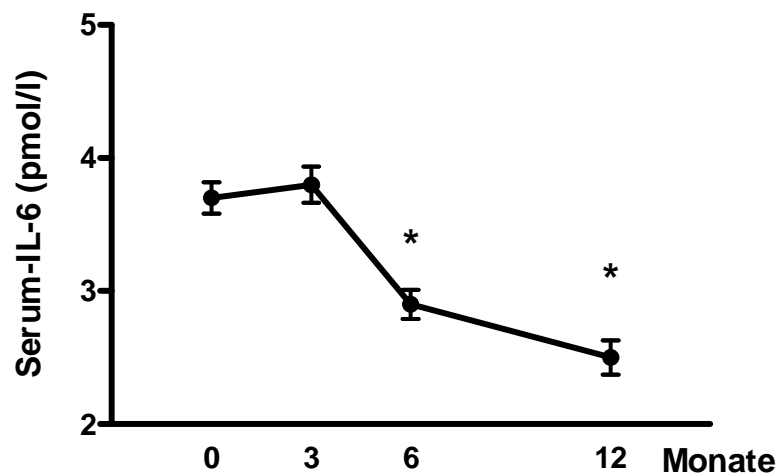
Um die Verbesserungen der Insulinsensitivität im Rahmen des Trainingsprogramms zu belegen, wurden zusätzlich zur Bestimmung der Nüchterninsulin-Plasmakonzentrationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten die HOMA-IR-Indices berechnet. Der Verlauf der HOMA-IR-Daten belegt, dass es bereits nach 3 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität kam, die bis zum Studienende nach einem Jahr fortgesetzt wurde (**Abb. 22**).



**Abb. 22** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf den HOMA-IR-Index (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

#### 4.2.8 Interleukin-6

Interleukin-6 ist ein Zytokin, das bei akuter Belastung auch von der Skelettmuskulatur vermehrt sezerniert wird. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden wiederholt erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen nachgewiesen (Oberbach et al. 2008, Esposito et al. 2005). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich nach 3 Monaten keine Veränderung von IL-6. Nach 6 und 12 Monaten konnte jedoch ein signifikanter Abfall der IL-6-Spiegel beobachtet werden (**Abb. 23**).



**Abb. 23** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf die IL-6 Serumkonzentrationen (Mittelwert  $\pm$  SD). \*,  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

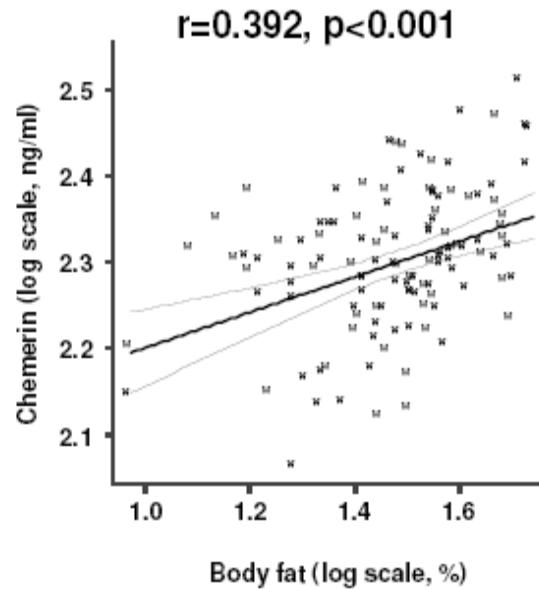
#### 4.3 Chemerin-mRNA-Expression im omentalen und subkutanen Fettgewebe

Aus der in der Klinik für Endokrinologie des Universitätsklinikums Leipzig etablierten Fettgewebefbank wurden 79 aufeinander folgende Patienten ausgewählt (**Tab. 3**). Gepaarte abdominal omentale und subkutane Fettgewebsbiopsien (ca. 1g) wurden während verschiedener chirurgischer Eingriffe entnommen (siehe 3.2.1). Es zeigte sich, dass die Chemerin-Serumkonzentration unabhängig vom Glukosestoffwechsel bei Frauen signifikant höher ausfiel als bei Männern. Außerdem wiesen Patienten mit T2D gegenüber jenen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) signifikant erhöhte Chemerin-Werte (**Tab. 3**) auf.

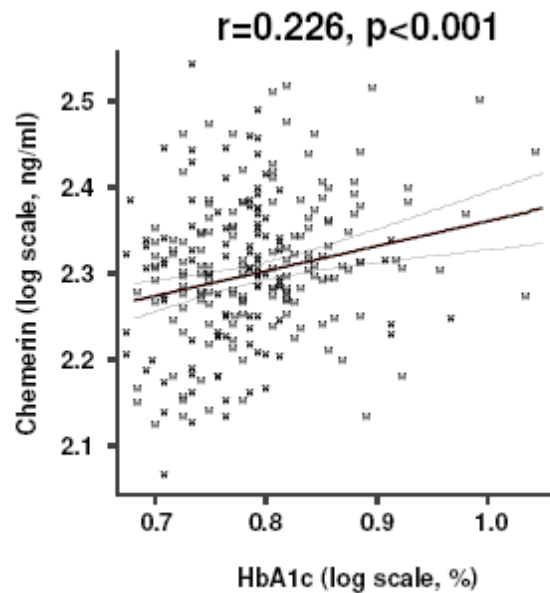
**Tab. 3** Charakteristika der Patienten, die in die Untersuchung der Chemerin mRNA-Expression eingeschlossen waren (Mittelwert  $\pm$  SD). Signifikante Unterschiede zwischen NGT und T2D sind mit \* ( $p < 0,05$ ) und zwischen Geschlechtern mit # gekennzeichnet. NGT=normale Glukosetoleranz

	NGT (n=52)		T2D (n=27)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Alter (Jahre)	56.56 $\pm$ 17.9	53.18 $\pm$ 19.1	59.45 $\pm$ 16.4	55.44 $\pm$ 14.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.36 $\pm$ 8.9	36.74 $\pm$ 13.6#	36.01 $\pm$ 7.5	39.13 $\pm$ 10.7#
Fettmasse (%)	27.2 $\pm$ 7.3*	35.9 $\pm$ 12.9*#	32.9 $\pm$ 8.9	37.6 $\pm$ 11.1#
Nüchtern Plasma-Glukose (mmol/l)	5.68 $\pm$ 0.7*	5.44 $\pm$ 0.42*	7.36 $\pm$ 0.90	6.75 $\pm$ 0.76
Nüchtern Plasma-Insulin (pmol/l)	43 $\pm$ 50*	71 $\pm$ 64.8*#	212 $\pm$ 111	254 $\pm$ 128
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.65 $\pm$ 0.58*	5.56 $\pm$ 0.35*	6.74 $\pm$ 0.46	6.63 $\pm$ 0.49
Triglyzeride (mmol/l)	1.92 $\pm$ 0.59*	2.11 $\pm$ 1.11	2.66 $\pm$ 0.59	2.25 $\pm$ 0.78
Gesamt Cholesterol (mmol/l)	5.54 $\pm$ 0.83	5.52 $\pm$ 1.25	6.08 $\pm$ 0.54	5.69 $\pm$ 1.2
HDL-Cholesterol (mmol/l)	1.19 $\pm$ 0.29*	1.3 $\pm$ 0.31*#	1.00 $\pm$ 0.41	1.14 $\pm$ 0.29
LDL-Cholesterol (mmol/l)	3.33 $\pm$ 0.79*	3.55 $\pm$ 1.41*	4.25 $\pm$ 1.06	4.18 $\pm$ 1.23
Chemerin (ng/ml)	178 $\pm$ 15*	197 $\pm$ 30*#	213 $\pm$ 22	231 $\pm$ 21#
Leptin (pg/ml)	15.6 $\pm$ 13.7	42.1 $\pm$ 22#*	17.6 $\pm$ 7.6	47.7 $\pm$ 22.1#*
Adiponectin (pg/ml)	6.1 $\pm$ 3.6*	11.4 $\pm$ 6.89#*	3.4 $\pm$ 1.69	6 $\pm$ 3.78#
hsCRP (ng/ml)	0.32 $\pm$ 0.29*	0.34 $\pm$ 0.27*	4.33 $\pm$ 4.11	4.75 $\pm$ 4.0

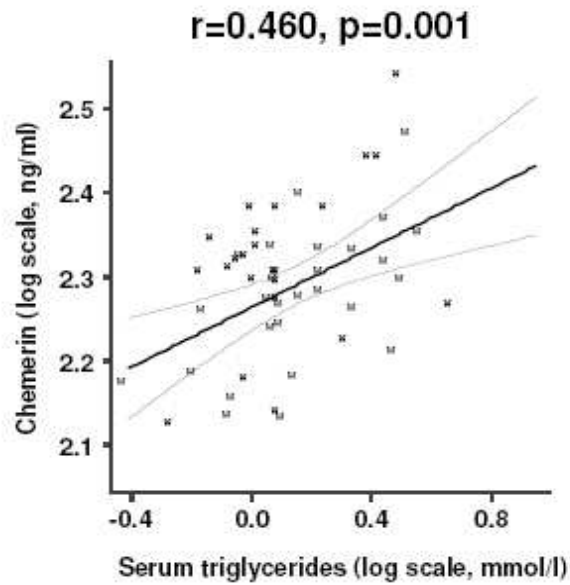
In dieser Querschnittsstudie konnten auch signifikante Korrelationen der Chemerin-Serumkonzentration mit der Körperfettmasse (**Abb. 10**), dem HbA<sub>1c</sub>-Wert (**Abb. 11**), den Nüchtern-Triglyzeridspiegeln (**Abb. 12**) und Serum hsCrP (**Abb. 13**) gefunden werden.



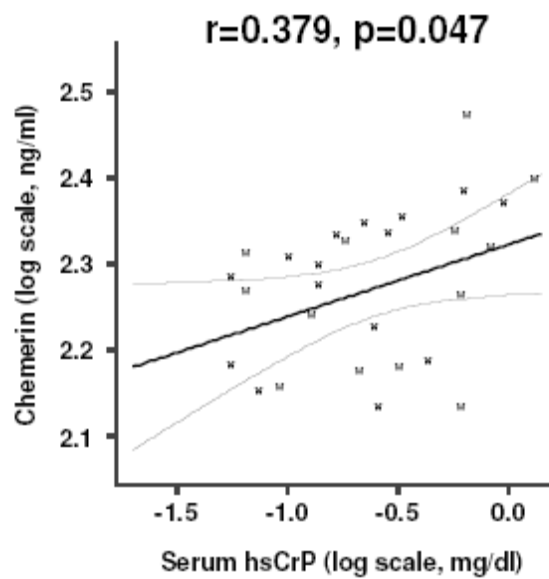
**Abb. 10** Korrelation der Chemerin-Serumkonzentration mit dem Körperfettgehalt (DEXA-Scan) ( $p<0,05$ ).



**Abb. 11** Korrelation der Chemerin-Serumkonzentration mit dem HbA<sub>1c</sub>-Wert ( $p<0,05$ ).



**Abb. 12** Korrelation der Chemerin-Serumkonzentration mit dem Nüchtern-Triglyzerid-Wert ( $p<0,05$ ).

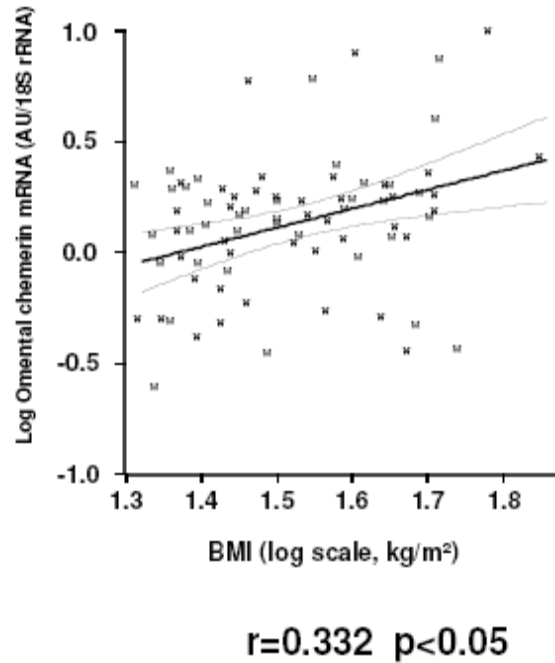


**Abb. 13** Korrelation der Chemerin-Serumkonzentration mit der hsCrP-Serumkonzentration ( $p<0,05$ ).

Während keine signifikant korrelierenden Parameter mit der subkutanen Chemerin mRNA-Expression gefunden wurden, zeigten sich statistisch signifikante Korrelation zwischen der

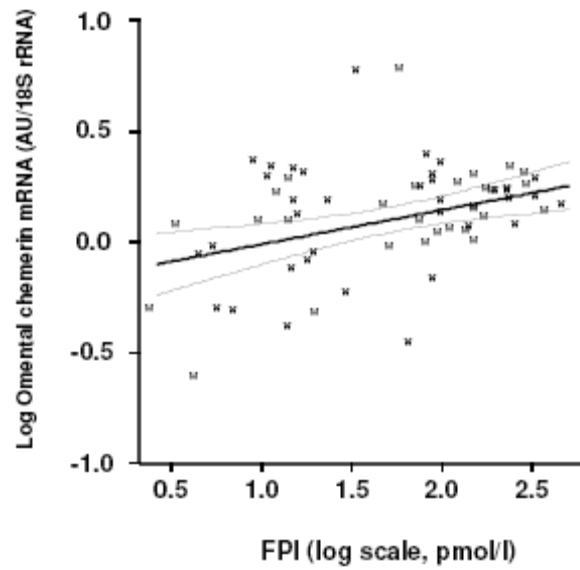


omentalen Chemerin-Genexpression und dem BMI (**Abb. 14**), der Nüchtern Insulinplasmakonzentration (**Abb. 15**), der maximalen (**Abb. 16**) und mittleren (**Abb. 17**) Adipozytengröße im omentalen Fettdepot und der Serum hsCrP-Konzentration (**Abb. 18**).



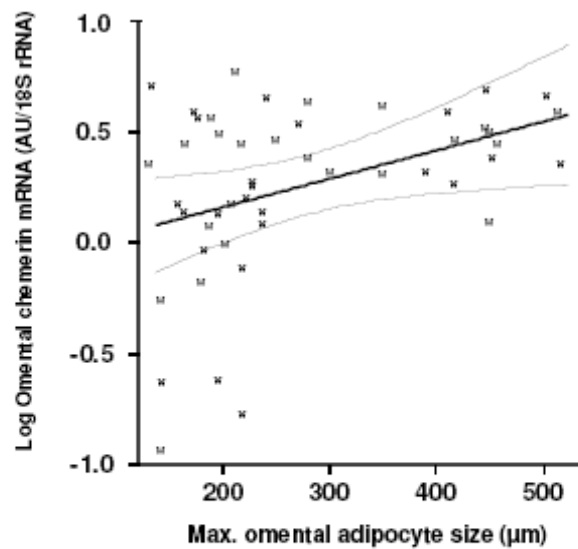
**Abb. 14** Korrelation der omental Chemerin-mRNA-Expression mit dem BMI ( $p<0,05$ ).

Zusätzlich zu diesen Parametern korreliert die omentale Chemerin-mRNA-Expression signifikant mit der Chemerin-Serumkonzentration ( $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ).



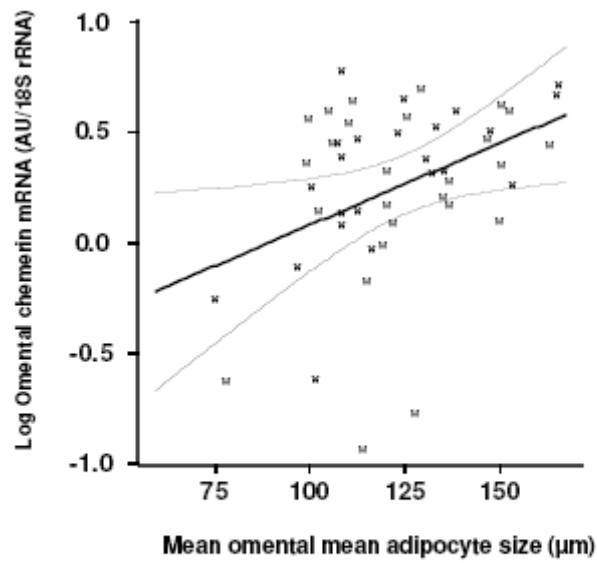
$$r=0.376 \quad p<0.05$$

**Abb. 15** Korrelation der omentalen Chemerin-mRNA-Expression mit der Nüchtern-Insulinplasmakonzentration ( $p<0,05$ ). FPI= fasting plasma insulin



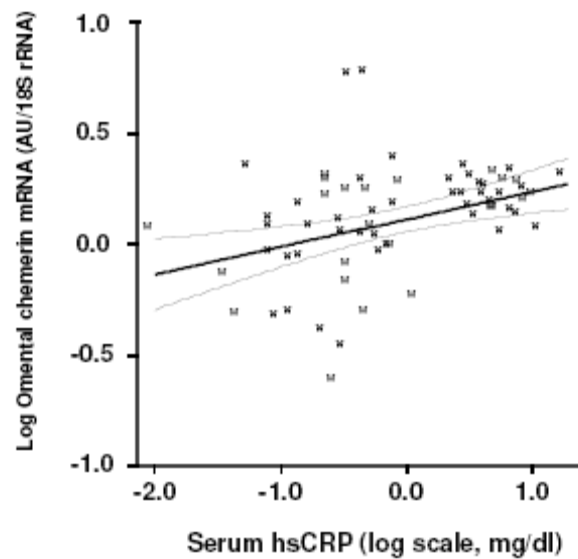
$$r=0.297 \quad p<0.05$$

**Abb. 16** Korrelation der omentalen Chemerin-mRNA-Expression mit der maximalen Adipozytengröße ( $p<0,05$ ).



$$r=0.307 \quad p<0.05$$

**Abb. 17** Korrelation der omentalen Chemerin-mRNA-Expression mit der mittleren Adipozytengröße ( $p<0,05$ ).



$$r=0.378 \quad p<0.05$$

**Abb. 18** Korrelation der omentalen Chemerin-mRNA-Expression mit der hsCrP-Serumkonzentration ( $p<0,05$ ).

Im Folgenden soll die Frage geklärt werden, ob die in univariaten Korrelationsanalysen ermittelten Zusammenhänge der Chemerin-Serumkonzentration mit Parametern der Fettmasse und zirkulierenden Markern untereinander in Beziehung stehen. Dazu wurden multivariate Regressionsmodelle ermittelt, die jeweils den Einfluß von Alter und Geschlecht berücksichtigen (**Tab. 4**).

**Tab. 4** Multivariate lineare Regressionsanalyse für den Einfluss von BMI, Nüchterninsulin, Triglyzeriden und hsCrP (jeweils Alter und Geschlecht als Kovariable) auf die Chemerin-Serumkonzentration.

Chemerin (ng/ml)		
	B-Koeffizient	P-Wert
<b>Modell 1</b>		
Alter	0,029	0,822
Geschlecht	0,028	0,828
<b>Modell 2</b>		
Alter	0,057	0,641
Geschlecht	0,007	0,952
BMI	0,335	<b>0,008</b>
<b>Modell 3</b>		
Alter	-0,034	0,746
Geschlecht	-0,082	0,917
BMI	0,081	0,566
Triglyzeride	0,426	<b>0,004</b>

---

**Modell 4**

Alter	0,125	0,436
Geschlecht	0,004	0,977
BMI	0,439	<b>0,030</b>
Nüchterninsulin	0,056	0,783

---

**Modell 5**

Alter	0,236	0,276
Geschlecht	-0,178	0,324
BMI	0,28	<b>0,012</b>
hsCRP	0,277	0,228

---

**4.4 Veränderungen der Zielparameter in Abhängigkeit von der Begleitmedikation**

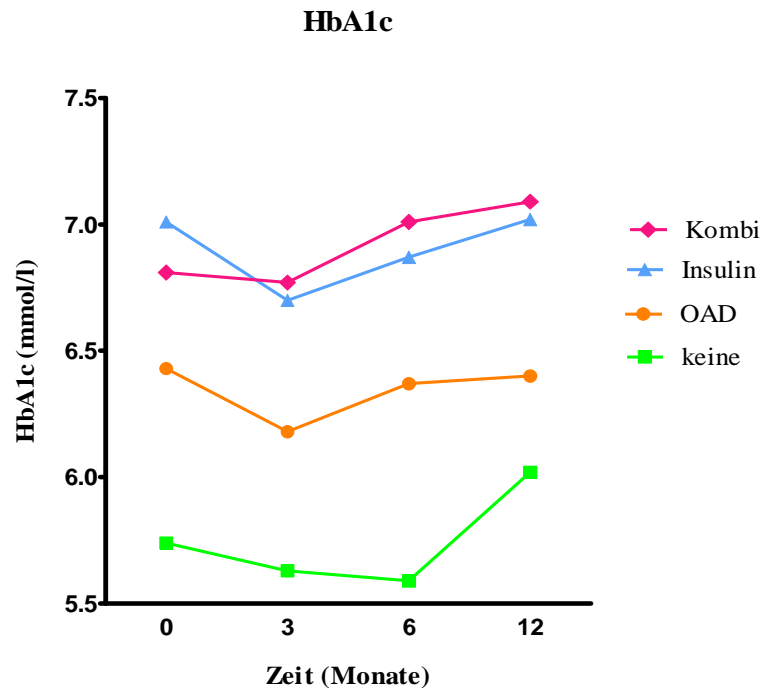
In die Studie wurden Patienten mit T2D eingeschlossen, die entweder nicht-medikamentös, mit Metformin, Insulin oder einer Kombination aus Insulin und Metformin behandelt wurden. Diese initiale Therapie wurde zusätzlich zum Trainingsprogramm unverändert weitergeführt. Nach 3 Monaten Training erreichten sowohl die Patienten ohne Medikation als auch jene unter Insulin, bzw. oralen Antidiabetika eine signifikante Leistungssteigerung. Patienten unter oralen Antidiabetika gelang eine signifikante Reduktion der Blutglukose (**Tab. 5**) und des HbA<sub>1c</sub>-Wert (**Abb. 14**). Sechsmonatiges Training bewirkte bei Patienten ohne medikamentöse Therapie eine signifikante BMI-Reduktion gegenüber den Ausgangswerten (**Tab. 5**). Die Leistungsfähigkeit konnten diejenigen unter Insulintherapie, bzw. oralen Antidiabetika signifikant steigern. Letzteren gelang erneut eine Reduktion der Blutglukose (**Tab. 5**).

Nach 12 Monaten zeigten sowohl Patienten ohne Begleitmedikation als auch jene unter oralen Antidiabetika oder einer Kombinationstherapie signifikante Leistungssteigerungen (**Tab. 5**). Eine signifikante Reduktion der Blutglukose gegenüber den Startwerten erreichten nur

Patienten unter oralen Antidiabetika, während ausschließlich die Patienten unter Insulintherapie einen signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins (HDL-C) verzeichneten (**Tab. 5**).

**Tab. 5** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf jene Zielparameter der Studie, die eine signifikante Abhängigkeit von der Diabetestherapie zeigten (Mittelwert [MW]  $\pm$  SD).

	MW $\pm$ SD Beginn	MW $\pm$ SD 3 Monate	p-Wert	MW $\pm$ SD 6 Monate	p-Wert	MW $\pm$ SD 12 Monate	p-Wert
<b>Leistung (Watt)</b>							
keine Medikation	56 $\pm$ 29,7	63 $\pm$ 29,8	0,009	/	n. s.	74 $\pm$ 26,7	0,017
Insulin	43 $\pm$ 15,5	54 $\pm$ 18,6	0,017	59 $\pm$ 22,9	0,002	/	n. s.
OAD	50 $\pm$ 17,6	63 $\pm$ 18,6	0,000	67 $\pm$ 18,7	0,001	70 $\pm$ 21,3	0,001
Kombination	/	/	n. s.	/	n. s.	68 $\pm$ 17,9	0,048
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>							
Keine Medikation	37,6 $\pm$ 9,7	/	n. s.	36,5 $\pm$ 10	0,014	/	n. s.
<b>Glukose (mmol/l)</b>							
keine Medikation	6,1 $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ 2,9	0,012	/	n. s.	/	n. s.
OAD	8,0 $\pm$ 2,5	7,0 $\pm$ 1,7	0,019	6,7 $\pm$ 1,2	0,024	6,5 $\pm$ 1,4	0,001
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>							
OAD	6,4 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,5	0,038	/	n. s.	/	n. s.
<b>LDL-C (mmol/l)</b>							
keine Medikation	3,96 $\pm$ 0,9	3,59 $\pm$ 1,2	0,028	/	n. s.	/	n. s.
<b>HDL-C (mmol/l)</b>							
Insulin	1,38 $\pm$ 0,4	/	n. s.	/	n. s.	1,46 $\pm$ 0,4	0,025



**Abb. 24** Auswirkungen des 12monatigen Trainingsprogramms auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert in Abhängigkeit von der Diabetestherapie. Es wurden zu allen Zeitpunkten signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen der nicht-medikamentös und OAD-behandelten Patienten mit T2D im Vergleich zu allen anderen Gruppen nachgewiesen.

## 4.5 Univariate Korrelationsanalysen zu Studienbeginn

### 4.5.1 Korrelationsanalysen zur Chemerin-Serumkonzentration und zu Parametern des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Alter, Geschlecht, anthropometrischen und biochemischen Messwerten und Parametern des Glukosestoffwechsels, der Insulinsensitivität und der Chemerin-Serumkonzentration (**Tab. 6**).

**Tab. 6** Univariate Korrelationsanalysen für die Chemerin-Serumkonzentration, Parameter des Glukosestoffwechsel und der Insulinsensitivität. Signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) sind hervorgehoben.

	Chemerin	Glukose	HbA <sub>1c</sub>	Insulin	HOMA
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Alter	<b>-0,2 (0,03)</b>	<b>0,23 (0,02)</b>	<b>0,18 (0,03)</b>	0,08 (0,6)	0,01 (0,9)
Geschlecht	<b>-0,19 (0,04)</b>	0,08 (0,9)	0,05 (0,9)	0,07 (0,8)	-0,01 (0,9)
BMI	<b>0,34 (&lt;0,01)</b>	0,1 (0,1)	<b>0,16 (&lt;0,05)</b>	<b>0,29 (0,01)</b>	<b>0,31 (&lt;0,01)</b>
Leistung	-0,12 (0,08)	<b>-0,19 (0,05)</b>	<b>-0,28 (&lt;0,01)</b>	-0,08 (0,5)	<b>-0,15 (0,04)</b>
VO <sub>2</sub> max	-0,11 (0,09)	-0,1 (0,3)	<b>-0,2 (0,02)</b>	-0,11 (0,3)	<b>-0,15 (0,04)</b>
Nüchtern-Glukose	<b>0,22 (0,03)</b>	-	<b>0,38 (&lt;0,01)</b>	-0,14 (0,1)	0,1 (0,1)
Leptin	<b>0,28 (&lt;0,01)</b>	<b>0,23 (0,02)</b>	0,12 (0,06)	0,1 (0,09)	<b>0,19 (0,03)</b>
Adiponectin	-0,15 (0,07)	-0,1 (0,1)	-0,1 (0,1)	<b>-0,51 (&lt;0,01)</b>	<b>-0,64 (&lt;0,01)</b>

#### 4.5.2 Bedeutung der Änderung des BMI, der Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität für die Veränderung der Chemerin-Serumkonzentration

Es sollte die Frage geklärt werden, inwieweit die Änderungen der Chemerin-Serumkonzentration im Verlauf der Studie auf die Veränderungen des BMI, der verbesserten Leistungsfähigkeit oder der verbesserten Insulinsensitivität zurückzuführen sind. Dazu wurden für die Änderungen der Chemerin-Serumkonzentration multivariate Regressionsmodelle ermittelt, die jeweils den Einfluß von Alter und Geschlecht berücksichtigen (**Tab. 7**). Es zeigte sich, dass Änderungen in der Insulinsensitivität die Änderung der Chemerin-Werte unabhängig von Änderungen im BMI und der Leistungsfähigkeit signifikant erklären können.



**Tab. 7** Multivariate lineare Regressionsanalyse für den Einfluß von Änderungen im BMI, der Leistung und der Insulinsensitivität (HOMA-IR) als Prädiktoren für die Änderung der Chemerin-Serumkonzentration zu verschiedenen Interventionszeitpunkten

	$\Delta$ Chemerin (3 - 0 Monate) $\beta$ -Koeffizient (p)	$\Delta$ Chemerin (6 - 0 Monate) $\beta$ -Koeffizient (p)	$\Delta$ Chemerin (12 - 0 Monate) $\beta$ -Koeffizient (p)
<b>Modell 1</b>			
Alter	0,14 (0,5)	0,15 (0,2)	0,14 (0,2)
Geschlecht	0,04 (0,6)	0,032 (0,7)	0,031 (0,7)
$\Delta$ BMI	0,02 (0,9)	0,01 (0,8)	0,01 (0,9)
<b>Modell 2</b>			
Alter	0,1 (0,6)	0,1 (0,6)	0,09 (0,8)
Geschlecht	0,02 (0,8)	0,03 (0,8)	0,01 (0,9)
$\Delta$ Leistung	<b>0,3 (&lt;0,01)</b>	<b>0,35 (&lt;0,01)</b>	<b>0,28 (&lt;0,01)</b>
<b>Modell 3</b>			
Alter	0,1 (0,6)	0,1 (0,6)	0,09 (0,8)
Geschlecht	0,02 (0,8)	0,03 (0,8)	0,01 (0,9)
$\Delta$ BMI	0,01 (0,9)	0,01 (0,9)	0,01 (0,9)
$\Delta$ Leistung	<b>0,27 (&lt;0,01)</b>	<b>0,31 (&lt;0,01)</b>	<b>0,25 (&lt;0,01)</b>
<b>Modell 4</b>			
Alter	0,1 (0,6)	0,1 (0,6)	0,09 (0,8)
Geschlecht	0,02 (0,8)	0,03 (0,8)	0,01 (0,9)
$\Delta$ BMI	0,01 (0,9)	0,01 (0,9)	0,01 (0,9)
$\Delta$ HOMA-IR	<b>0,41 (&lt;0,01)</b>	<b>0,35 (&lt;0,01)</b>	<b>0,38 (&lt;0,01)</b>
<b>Modell 5</b>			
Alter	0,1 (0,6)	0,1 (0,6)	0,09 (0,8)
Geschlecht	0,02 (0,8)	0,03 (0,8)	0,01 (0,9)
$\Delta$ Leistung	0,1 (0,1)	0,14 (0,09)	0,17 (0,07)
$\Delta$ HOMA-IR	<b>0,27 (&lt;0,05)</b>	<b>0,25 (&lt;0,05)</b>	<b>0,23 (&lt;0,05)</b>

## **5. Diskussion**

### **5.1 Betrachtung des Studiendesigns**

Die vorgelegte klinische Studie stellt eine offene Interventionsstudie dar. Kritisch ist anzumerken, dass kein Studienarm vorgesehen war, der über den gleichen Zeitraum parallel ohne Trainingsintervention beobachtet wurde. Das Fehlen einer Kontrollgruppe wirkt sich insofern nachteilig aus, da ein alleiniger Effekt der Bewegungstherapie damit nicht eindeutig nachgewiesen werden kann. Beispielweise können positive Effekte auf die untersuchten Parameter durch die antidiabetische Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der Studienlage ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Parameter der in der Kontrollgruppe eingeschlossenen Patienten im Verlauf kaum verändern bzw. sogar verschlechtern würden (Di Loreto et al. 2005; Kraus et al. 2002). Der Grund für diesen fehlenden Kontrollarm besteht darin, dass möglichst alle Patienten, die im Rahmen der Screening-Untersuchungen erfasst wurden, für eine Bewegungstherapie des Typ 2 Diabetes gewonnen werden sollten. Ein Kontrollarm ohne körperliches Training hätte diesen Patienten eine wesentliche Komponente der Basistherapie des Typ 2 Diabetes und der Prävention mikro- und makrovaskulärer Diabetes-Folgeerkrankungen für ein ganzes Jahr vorenthalten und wurde deshalb als nicht vertretbar angesehen. Daneben ermöglicht das prospektive, longitudinale Design der Interventionsstudie für jeden Patienten einen Vergleich der Meßzeitpunkte zum Ausgangswert.

Ein Kernelement des Studiedesigns bestand darin, möglichst praxis- und realitätsnahe Bedingungen zu kreieren. Die Interventionsstudie wurde im Rahmen einer typischen Verordnung von Bewegungstherapie (ähnlich ambulanter Rehabilitationsmaßnahmen) für Patienten mit Typ 2 Diabetes mittels 2 Trainingseinheiten pro Woche durchgeführt. Damit stellt die Intervention den aktuellen Standard in der multimodalen, verordnungsfähigen Bewegungstherapie für Patienten mit Typ 2 Diabetes dar. Eine Einschränkung bei der Datenauswertung ergab sich daraus, dass die tatsächliche, gesamte Trainingsbelastung nur eingeschränkt (bzw. lediglich indirekt über die Leistungen beim Fahrradergometertraining) beurteilbar ist, da weder eine explizite Intensität in Form einer prozentualen maximalen Sauerstoffaufnahme vorgegeben, noch eine komplette und präzise Dokumentation der pro Trainingseinheit durchgeführten Übungsart und -intensität angelegt wurde. Allerdings sind auch diese Einschränkungen charakteristisch für die Durchführung solcher Trainingsprogramme bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. Die Datenauswertung zeigte deshalb auch, dass bei der Dokumentation der Bewegungstherapie die Trainingsdauer und -intensität sehr genau festgehalten werden sollten, um beide Variablen individuell im Verlaufe des

Trainings anpassen zu können. Eine Erklärung für die relativ geringe Auswirkung des Trainings auf eine Reduktion des Körpergewichts könnte somit darin bestehen, dass die Anpassung der Trainingsintensität an die verbesserte Leistungsfähigkeit auf Grund lückenhafter Dokumentation nicht konsequent und schnell genug vorgenommen werden konnte. Um dennoch eine Vergleichbarkeit mit klinischen Studien zu gewährleisten, wird die hier verwandte Bewegungstherapie als ein zusätzlicher Energieaufwand von 9 MET pro Trainingseinheit, wöchentlich demnach 18 MET-Stunden, interpretiert (Ainsworth et al. 2000).

Als weiterhin kritisch erscheint, dass von anfänglich 710 Patienten, die in das Trainingsprogramm aufgenommen wurden, nur 120 Patienten mit vollständigen Datensätzen in die Studie eingeschlossen werden konnten. Als mögliche Ursache wäre mangelndes Durchhaltevermögen der Patienten über den Zeitraum von einem Jahr denkbar, sowohl bezüglich der Trainingsintervention als auch der vierteljährlich durchgeführten Blutentnahme. Außerdem konnten nur Patienten mit konstanter antidiabetischer, antihypertensiver und lipidsenkender Begleittherapie in die Auswertung eingeschlossen werden, um Verfälschungen durch deren Umstellung zu vermeiden.

Um die Auswirkungen eines praxisnahen (über Rehabilitationssport verordnungsfähigen), moderaten und kontrollierten Trainings auf den Glukosestoffwechsel, die Chemerin-Serumkonzentration und anthropometrische Parameter von Typ 2 Diabetikern zu untersuchen, wurden Daten von Patienten ausgewertet, die zweimal wöchentlich an einem ca. 60-minütigen, kombinierten Kraft-Ausdauer-Training teilnahmen. Das Ziel bestand darin, den Erfolg einer praxisnahen Intervention, die in dieser Form oftmals im klinischen Alltag ärztlicherseits empfohlen wird, im Rahmen einer Beobachtungsstudie im Vergleich zu klinischen Studien zu testen. Die Vorteile dieser Arbeit liegen damit in der realitätsnahen und somit übertragbaren Trainingsstruktur sowie im eigenen Antrieb der Patienten, die Krankheitssituation eigenverantwortlich mitzugestalten.

## **5.2 Übersicht der wesentlichen Ergebnisse**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Effekte eines kontrollierten, praxisnahen Trainingsprogramms auf den Glukosestoffwechsel, anthropometrische Parameter und die Chemerin-Serumkonzentration bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zu untersuchen.

Chemerin ist ein erst kürzlich identifiziertes, 16 kDa großes Adipokin, dessen Serumkonzentrationen bei Adipositas und Typ 2 Diabetes erhöht sind. Allerdings lagen zum Zeitpunkt der Arbeit noch keine Interventionsstudien zur Untersuchung der Chemerin-

Serumkonzentration nach Sportprogrammen oder ausgeprägtem Gewichtsverlust vor. Es sollte darum herausgestellt werden, welche Auswirkungen ein 12monatiges, kontrolliertes, praxisnahes, kombiniertes Kraft-Ausdauer-Training auf die Chemerin-Serumkonzentration, das Körpergewicht sowie Parameter des Glukosestoffwechsels (Nüchtern-Plasmaglukose, HbA<sub>1c</sub>, Nüchterninsulin, HOMA) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ausübt. Zusätzlich wurde von 79 Patienten die Chemerin mRNA-Expression in humanen omentalen und subkutanen Fettgewebsproben charakterisiert und bei 15 Patienten der Einfluß eines Gewichtsverlustes von  $45,3 \pm 7,4$  kg ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie auf zirkulierende Chemerin-Werte untersucht.

Für die prospektive, offene Interventionsstudie konnten Daten von 120 Patienten (77 Frauen, 43 Männer) analysiert werden, von denen nach Abschluss des 12monatigen Trainingsprogramms vollständige Datensätze vorlagen. Die Trainingsintervention führte geschlechtsunabhängig zu einer signifikanten Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration sowie zu signifikanten Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>-Wertes (allerdings nur vorübergehend nach 3 Monaten), der Leistungsfähigkeit, der Nüchterninsulin-Serumkonzentrationen und des HOMA-Index', während sich die Nüchtern-Plasmaglukose nicht veränderte. Die signifikanten Veränderungen waren unabhängig von der Entwicklung des Körpergewichts, welches sich im Verlauf der Studie nicht signifikant verringerte.

Innerhalb der für die Untersuchung der Chemerin mRNA-Expression eingeschlossenen Patienten wiesen Frauen signifikant höhere Chemerinserumkonzentrationen auf als Männer. Dies konnte sowohl bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in zwei unabhängigen Studienteilen als auch bei Personen mit normalem Glukosestoffwechsel gezeigt werden. Desweiteren zeigten Patienten mit Typ 2 Diabetes signifikant höhere, zirkulierende Chemerin-Spiegel als gesunde Kontrollpatienten. Dabei korreliert das Serum-Chemerin mit dem BMI, dem Körperfettgehalt, dem HbA<sub>1c</sub>, und den Serum Triglyzerid- und hsCrP-Spiegeln, wobei lediglich die Korrelation mit den Nüchtern-Triglyzeridspiegeln unabhängig vom BMI nachweisbar ist. Weiterhin zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein starker Gewichtsverlust nach einer bariatrischen Operation die Chemerin-Serumkonzentrationen signifikant senkt.

Im Rahmen des 12monatigen Sportprogramms korrelierte die signifikante Reduktion der Chemerin-Werte mit Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität (HOMA-IR). Obwohl in multivariaten Regressionsmodellen beide Zusammenhänge unabhängig von BMI-Änderungen auftraten, wurde alleinig die signifikante Korrelation zwischen Serum-Chemerin-Änderung und optimierter Insulinsensitivität unabhängig von der Leistungssteigerung sichtbar. Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist deshalb,

dass die Chemerin-Serumkonzentration sowohl durch starke Änderungen im Körpergewicht als auch durch signifikante Verbesserungen der Insulinsensitivität reguliert wird. Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang der omentalen Chemerin- (aber nicht der abdominal subkutanen) mRNA-Expression mit dem BMI, der Nüchtern-Insulinkonzentration, der maximalen und mittleren Adipozytengröße sowie der Serum-Chemerin- und CrP-Konzentration herausgestellt werden.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes können deutlich erhöhte Chemerin-Serumkonzentrationen durch Verbesserungen der Insulinsensitivität (Sportprogramm), aber auch durch eine signifikante BMI-Reduktion (Adipositas-Chirurgie) gesenkt werden kann.

### **5.3 Einfluss des Trainingsprogrammes auf anthropometrische Parameter**

Mit einem durchschnittlichen Ausgangs-BMI von  $34,5 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$  wurde die Mehrzahl der Studienteilnehmer als Adipositas °1 eingestuft. Weder durch eine drei-, noch eine sechs- bzw. zwölfmonatige sportliche Intervention konnte eine signifikante Reduktion des BMI erreicht werden. Die Literatur steht der Beeinflussung des Körpergewichts durch gezielte körperliche Aktivität uneinheitlich gegenüber. So konnten einige Bewegungsinterventionsstudien eine Verbesserung des BMI nachweisen (Blüher et al. 2006; Di Loreto et al. 2005; Fujimoto et al. 2006; Karen et al. 1999; Ross et al. 2000; Wagner et al. 2006), andere jedoch nicht (Boule et al. 2001; Niebauer et al. 1997; Thomas et al. 2007). Als mögliche Ursachen für den auch in der vorliegenden Arbeit fehlenden Gewichtsverlust allein wären (1) die lediglich geringe bis moderate Bewegungssteigerung bezüglich Intensität und Frequenz; (2) eine mögliche Verringerung der alltäglichen körperlichen Aktivität als Reaktion auf die körperliche Mehrbelastung; sowie (3) eine reaktiv gesteigerte Nahrungsaufnahme denkbar.

Das vorliegende Ergebnis bestätigt die Ergebnisse von Boule et al. (2001) und Thomas et al. (2006), die im Rahmen ihrer Metaanalysen, bestehend aus 13 bzw. 14 kontrollierten Studien mit einer Interventionszeit von acht Wochen bis zu 12 Monaten, ebenfalls keine Reduktion des BMI durch körperliches Training nachweisen konnten. Mögliche Gründe für die fehlende BMI-Reduktion sind vielfältig. Boule et al. (2001) führen relativ kurze Interventionsphasen und nur geringe Trainingsintensitäten als mögliche Ursachen auf. Dem widersprechen die Studienergebnisse von Oberbach et al. (2006), die nach einer vierwöchigen Trainingsintervention (3x60min/Woche Kraft-Ausdauer-Training und 1x60min/Woche Schwimmen) eine signifikante Reduktion des BMI nachweisen konnten. Auch Wagner et al. (2006) zeigten eine signifikante Reduktion des BMI nach 12 Wochen kombiniertem Aerobic-Kraft-Training (3x50min/Woche). Da Erfolge somit schon nach vier bzw. 12 Wochen

möglich sind, ist die vorliegende Studie mit einer zwölfmonatigen Intervention bereits als Langzeitstudie einzustufen und die fehlende BMI-Reduktion als Funktion der Zeit zweitrangig. Das sportliche Trainingsprogramm kann mit zweimal wöchentlichen, 60-minütigen, kombinierten Kraft-Ausdauer-Training verglichen mit Oberbach et al. (2006) allerdings als weitaus geringere Belastung eingestuft werden und liefert eine mögliche Ursache für die fehlende Signifikanz der BMI-Reduktion. Auch Di Loreto et al. (2005) zeigten, dass erst ab einer Belastung von 11-20 MET\*h/Woche eine signifikante Reduktion des BMI bewirkt werden konnte. Ein Optimum an Verbesserungen bei gleichzeitiger Zumutbarkeit bezüglich der eingesetzten Zeit ergibt sich nach dieser Studie bei 27 MET\*h/Woche, was bereits mit einem täglichen zügigen Spaziergang von 5 km erreicht werden kann. Die evidenzbasierten Leitlinien (Halle et al. 2008) empfehlen für Patienten mit manifestem Typ 2 Diabetes eine Bewegungssteigerung, die bei circa 300 Minuten pro Woche liegen sollte, um ausreichende metabolische und prognostische Effekte zu erzielen. Die besten Resultate werden durch eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining beobachtet (Cuff et al. 2003).

Prinzipiell kann erhöhte körperliche Aktivität zu einer Reduktion der Fettmasse beitragen. Allerdings sind reine Trainingsinterventionen deutlich weniger effektiv in Bezug auf die Gewichtsreduktion als kombinierte Programme, die neben dem Sport eine hypokalorische Diät einbeziehen (Hansen et al. 2007). Deshalb könnten weitere mögliche Ursachen für die fehlende BMI-Reduktion in der vorliegenden Studie daran liegen, dass Studienteilnehmer ihre Alltagsaktivitäten reduziert oder ihre Nahrungsaufnahme gesteigert haben könnten, um den erhöhten Energieverbrauch durch die Trainingsbelastung auszugleichen. Gestützt wird diese Aussage durch die Tatsache, dass begleitend zur sportlichen Intervention keine Ernährungsintervention mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion stattgefunden hat, wie es die evidenzbasierten Leitlinien empfehlen (Halle et al. 2008, Matthaei et al. 2009). Allerdings wurden die Patienten hinsichtlich Ihres Ernährungsverhaltens und möglicher Änderungen parallel zum Sportprogramm im Rahmen des multimodalen Therapiekonzepts zur Basistherapie der Adipositas geschult.

Körperliches Training bei relativ inaktiven Patienten führt zur Zunahme der fettfreien Körpermasse, sodass der Gewichtsverlust möglicherweise nicht den tatsächlichen Fettverlust widerspiegelt. Da der BMI als Quotient aus Körpergewicht und dem Quadrat der Körperlänge in Metern nicht zwischen den Geweben unterscheidet und positive Veränderungen der Körperkomposition durch Zunahme der Muskulatur und damit der fettfreien Körpermasse nur unzureichend darstellt, erscheint er folglich als falsch zu hoch und als alleiniger

Erfolgsmarker des Trainings ungeeignet. Deshalb macht es Sinn, die Veränderung weiterer anthropometrischer Parameter wie Taillenumfang, Waist-Hip-Ratio und prozentuale Körperfettmasse zusätzliche in die Beurteilung des Trainingserfolgs einfließen zu lassen (Wagner et al. 2006, Oberbach et al. 2006). Da allerdings besonders das viszerale Fett ausschlaggebend für das metabolische Risiko ist und auch der Taillenumfang nicht unbedingt die Disproportionalität zwischen viszeraler und subkutaner Fettmasse erfasst, wäre eine Beurteilung mittels CT oder MRT wünschenswert (Blüher und Paschke 2003, Klein et al. 2004). Die Erfassung dieser zusätzlichen anthropometrischen Messwerte war allerdings nicht Bestandteil der Studie, sollte aber in der weiteren Erfolgskontrolle von Trainingsinterventionen stets Berücksichtigung finden.

Mehrere Studien zeigten erst durch eine Kombination aus sportlicher Intervention und diätetischen Maßnahmen eine Reduktion des BMI. Fujimoto et al. (2007) kombinierten Ausdauertraining (150min/Woche Radfahren oder Laufen) mit einer moderaten hypokalorischen Mischkost, die die Fettzufuhr auf weniger als 25 Prozent der täglichen Gesamtkalorien beschränkte, und erreichten dadurch nach 12 Monaten eine signifikante Reduktion des BMI, des Taillenumfangs sowie der viszeralen und subkutanen Fettmasse. Auch Nieman et al. (2002) konnten durch eine Kombination aus Ausdauertraining (5 x 45min/Woche über 12 Wochen) und diätetischen Maßnahmen (Beschränkung auf 1200-1300 kcal/Tag und Ernährungsberatung) eine signifikante Reduktion des BMI und der prozentualen Körperfettmasse erreichen. Gleiche Effekte konnten in dieser Studie auch durch ausschließlich Diät, aber nicht durch ausschließlich Training erreicht werden. Beide Studien unterstützen somit die Tatsache, dass es zur BMI-Reduktion mehr als nur einer sportlichen Therapie bedarf und liefern einen möglichen Grund für die mangelhafte BMI-Reduktion in unserer Studie.

Trotz fehlender Reduktion des BMI im Gesamtkollektiv bestanden jedoch sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Während die Männer einen BMI von 33 bzw. 32,5 kg/m<sup>2</sup> aufwiesen (Adipositas °1), zeigten die Frauen deutlich höhere Werte mit 35,8 bzw. 35,7 kg/m<sup>2</sup> (Adipositas °2). Die Studie von Perreault et al. (2008) zeigte ebenfalls signifikant niedrigere BMI-Werte für Männer. In den Studien von Boule et al. (2005) und Fujimoto et al. (2007) konnten dagegen keine Geschlechtsunterschiede für den BMI gefunden werden.

Die Notwendigkeit der Reduktion der Körperfettmasse, aber insbesondere der viszeralen Fettmasse ergibt sich aus der Tatsache, dass Adipositas, unabhängig von körperlicher Inaktivität und stärker noch als diese, die Diabetesentstehung vorhersagt (Rana et al. 2007).

Durch eine Reduktion des viszeralen Fettanteils kann eine Reduktion des Diabetesrisikos erreicht werden (Fujimoto et al. 2007). Da weniger die übermäßige Kalorienzufuhr, sondern die unzureichende sportliche Betätigung als Hauptkomponente der Adipositasentstehung anzusehen ist (Kuczmarski et al. 1994), stellt die Bewegungstherapie einen wichtigen Eckpfeiler in der Therapie des metabolischen Syndroms und des Typ 2 Diabetes dar.

Insgesamt bewirkte die durchgeführte Bewegungstherapie zwar keine BMI-Reduktion, aber eine signifikante Verbesserung metabolischer Parameter, was die unzureichende Aussagekraft des BMI als Kontrollmarker unterstreicht. Kommt es jedoch zu einer trainingsinduzierten, signifikanten Gewichtsreduktion, führt diese in der Regel zu einer deutlicheren Verbesserung von Stoffwechselfparametern und kardiorespiratorischer Fitness (Pi-Sunyer et al. 2007).

#### **5.4 Einfluss des Trainingsprogrammes auf die Leistungsfähigkeit**

Die kardiorespiratorische Fitness, gemessen anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme, stellt einen wichtigen Prognosefaktor für die Langzeitmortalität dar (Church et al. 2004, Kohl et al. 1992, Myers et al. 2002, Wei et al. 2000). Verbesserungen der körperlichen Fitness können die nachteiligen Effekte der Adipositas auf eine verkürzte Lebenserwartung umkehren (Lee et al. 2009). Außerdem fiel die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei übergewichtigen Männern ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) in der Gruppe mit der höchsten Muskelkraft um 39 % niedriger aus als bei untrainierten Teilnehmern (Jurca et al. 2005). Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme stellte die American Heart Association Normwerte für 50- bis 59-Jährige Männer und Frauen von  $36 \pm 7,1 \text{ ml/kg/min}$ , bzw.  $29 \pm 5,4 \text{ ml/kg/min}$  auf (Fletcher et al. 2001). Damit liegen die in der vorliegenden Studie gemessenen Initialwerte von  $30 \pm 4,81$ , bzw.  $26 \pm 3,29 \text{ ml/kg/min}$  in etwa  $6 \text{ ml/kg/min}$ , bzw.  $3,3 \text{ ml/kg/min}$  darunter. Vermutlich können diese Werte nicht als repräsentativ angesehen werden, da die Patienten auf eigene Initiative hin an dem Bewegungsprogramm teilnahmen und verglichen zur diabetischen Durchschnittspopulation wohl auch geringere orthopädische und/oder internistische Kontraindikationen aufwiesen. Dennoch ist der Literatur die verminderte maximale Sauerstoffaufnahme bei Diabetikern bekannt (Boule et al. 2003, Kirk et al. 2003, Kunitomi et al. 2000, Regensteiner et al. 1995) und die hier gefundenen Werte liegen sogar oberhalb anderer Untersuchungen mit gleichem Altersdurchschnitt (Boule et al. 2003, Kirk et al. 2003). Andererseits konnten sowohl Wagner et al. (2006) als auch Toledo et al. (2007) für Diabetiker erstaunlich hohe Ausgangswerte von  $\text{VO}_2\text{max}$  nachweisen. Bezüglich letztgenannter Untersuchung könnte das geringe Durchschnittsalter von 44 Jahren als Ursache in Betracht gezogen werden.



Vor Beginn des Trainings wurde die maximale Sauerstoffaufnahme der Probanden ermittelt. Die Werte zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Frauen 25,7 ml/kg/min; Männer 30,1 ml/kg/min). In einer Metaanalyse von Typ 2 Diabetikern (Durchschnittsalter: 56 Jahre), bestehend aus neun kontrollierten Studien, ergab sich vor Trainingsbeginn eine maximale Sauerstoffaufnahme von 22,4 ml/kg/min (Boule et al. 2003) und in einer Studie von Kirk et al. (2003) sogar nur 20,1 ml/kg/min (Durchschnittsalter: 58 Jahre). Beide Studien weisen somit noch deutlich niedrigere Werte auf als unsere Studienteilnehmer. Die Probanden in der Studie von Wagner et al. (2006) zeigten dagegen mit 42,7 ml/kg/min (Durchschnittsalter: 54 Jahre) deutlich bessere Ausgangswerte für die maximale Sauerstoffaufnahme. Sowohl Kirk et al. (2003) als auch Wagner et al. (2006) konnten allerdings durch ihre Trainingsprogramme keine signifikante Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme nachweisen, während Boule et al. (2003) eine Steigerung um 11,8 %, Nieman et al. (2002) um 14 % und Leon und Sanchez (2001) um 15,7 % verzeichnen konnten. Durch eine Trainingsintensität  $> 75\%$  der maximalen Sauerstoffaufnahme konnten die stärksten Verbesserungen bezüglich körperlicher Fitness ( $\text{VO}_2\text{max} + 41\%$ ) erreicht werden (Mourier et al. 1997). Im Mittel erzielten die restlichen acht Studien der Metaanalyse von Boule et al. (2003) mit einer Trainingsintensität von  $\leq 70\%$  der maximalen Sauerstoffaufnahme eine Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 9,5%. Folglich wird durch moderate Bewegungssteigerung nach Empfehlungen der American Diabetes Association eine durchschnittlich zehnpromtente Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme erreicht (Boule et al. 2003).

In der vorliegenden Studie kann versucht werden, über die durchschnittlich auf dem Fahrradergometer getretene Wattzahl auf die Leistungsfähigkeit im Interventionsverlauf zu schließen. Das einjährige kontinuierliche Trainingsprogramm bewirkte eine Steigerung der Leistungsfähigkeit bei Frauen und Männern um 15 bzw. 23 Watt. Das entspricht einer Steigerung um 35 bzw. 40 % gegenüber den Ausgangswerten und lässt vermuten, dass auch eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme, wenn auch in geringerem Ausmaß, zu erwarten ist. Dennoch sollten die hier erfasste Verbesserung der Wattzahlen zurückhaltend beurteilt werden, da sowohl individuelle und situative Motivation der Patienten als auch Faktoren wie Tageszeit oder körperlicher und psychischer Allgemeinzustand die Ergebnisse stark beeinflussen können. Die positive Tendenz hinsichtlich einer Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness durch körperliche Betätigung lässt sich jedoch trotz fehlender Verlaufswerte für die maximale Sauerstoffaufnahme nicht widerlegen und wird durch zahlreiche Studien unterstützt (Boule et al. 2003, Mourir et al. 1997, Toledo et al. 2007).

Insulinresistenz bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist verbunden mit einer Vielzahl muskulärer Veränderungen, wie einem erhöhten muskulären Fettgehalt, einer gestörten Glukosegewinnung, einem Abweichen der enzymatischen Aktivität auf anaerobe Energiegewinnung, einem erhöhten Anteil an Typ-2-Muskelfasern und einer reduzierten kapillären Dichte (Goodpaster et al. 1997, Lillioja et al. 1987, Nyholm et al. 1997, Simoneau et al. 1995, Simoneau et al. 1997). Auch eine herabgesetzte kardiale Leistung wäre als Ursache einer verringerten körperlichen Fitness unserer Studienteilnehmer denkbar. Als weiterer wesentlicher Faktor gilt die verminderte mitochondriale Kapazität in der Skelettmuskulatur von Diabetikern, sowohl hinsichtlich ihrer Größe als auch ihrer Aktivität (Kelley et al. 2002, Ritov et al. 2005, Simoneau et al. 1995). Diese molekularen Veränderungen werden derzeit als Konsequenz der Insulinresistenz betrachtet, wobei scheinbar auch erbliche Faktoren eine Rolle spielen (Mootha et al. 2003, Patti et al. 2003). Toledo et al. (2007) konnten nun nachweisen, dass diese mitochondrialen Änderungen durch körperliche Aktivität zumindest teilweise positiv modifizierbar sind. So konnte einhergehend mit einer Verbesserung der  $\text{VO}_2\text{max}$  um 12 Prozent eine signifikante Steigerung der mitochondrialen Dichte um 67 Prozent nachgewiesen werden. Diese wiederum korrelierte stark mit der Verbesserung von  $\text{HbA}_{1c}$  und Nüchternblutglukose. Obwohl diese Untersuchung nur geringe Fallzahlen und ein relativ niedriges Durchschnittsalter aufweist, entsprechen diese Ergebnisse auch der in der vorliegenden Arbeit gefundenen, direkten, inversen Beziehung zwischen Leistung und  $\text{HbA}_{1c}$  sowie ähnlichen Resultaten größer angelegter Studien (Boule et al. 2003). Daneben könnte der  $\text{HbA}_{1c}$  -Verlauf der Männer, der in vorliegender Studie eine kurzfristige Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage bei relativ hoher maximaler Sauerstoffaufnahme zu Beginn zeigt, darauf hindeuten, dass sich eine höhere körperliche Fitness positiv auf Verbesserungen des  $\text{HbA}_{1c}$  durch körperliche Aktivität auswirkt.

Ogleich Middlebrooke et al. (2006) grundsätzlich sowie Wagner et al. (2006) speziell für alleiniges Training ohne Acarbose keine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme durch Bewegungssteigerung nachweisen konnten, belegt die weitaus überwiegende Anzahl der Untersuchungen die positiven Effekte körperlicher Aktivität auf die kardiorespiratorische Fitness bei Typ-2-Diabetikern (Blüher et al. 2006, Boule et al. 2003, Dunstan et al. 2002, Karen et al. 1999, Perusse et al. 1997, Toledo et al. 2007). Die in der vorliegenden Studie nachgewiesene Verbesserung der Leistungsfähigkeit ist aus praktischer Sicht relevant, da mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit alltägliche Arbeiten als zunehmend anstrengender empfunden werden. Eine verbesserte körperliche Fitness leistet somit einen wichtigen Beitrag, alltägliche Aktivitäten wie Treppensteigen oder Haus- und Gartenarbeiten

mit mehr Freude ausführen zu können, was letztendlich zu einer Steigerung der Lebensqualität führt (Ainsworth et al. 2000).

## **5.5 Einfluss des Trainingsprogrammes auf Parameter des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität**

Um sowohl Kurz- als auch Langzeiteffekte des praxisnahen moderaten Trainingsprogramms auf Änderungen von Parametern des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität zu ermitteln, wurden die Daten nach 3, 6 und 12 Monaten des Trainings betrachtet.

Ein wesentliches Ergebnis der Studie ist, dass sich Parameter der Insulinsensitivität signifikant verbesserten. Es kam beginnend mit 3 Monaten nach Trainingsbeginn und fortgesetzt bis zum Studienende zu signifikanten Verbesserungen der Nüchterninsulin-Plasmakonzentration und des HOMA-IR Index. Damit konnte in dieser Arbeit der positive Effekt von gesteigerter körperlicher Aktivität auf die Verbesserung der Insulinsensitivität, der in zahlreichen Arbeiten belegt wurde (Albright et al. 2000, Balducci et al. 2004, Blair und Jackson 2001, Boule et al. 2001, Cauza et al. 2005, Di Loreto et al. 2005, Halle et al. 2008, Hambrecht et al. 2000, Hambrecht 2004, Oberbach et al. 2006), bestätigt werden. Dieses Ergebnis zeigt auch, dass die Trainingsintervention ausreichend war, um einen ganz wesentlichen pathogenetischen Faktor in der Ätiologie des Typ 2 Diabetes – die Insulinresistenz – zu verbessern. Neben dem Nachweis einer verbesserten Leistungsfähigkeit stellt dieses Ergebnis auch eine Erfolgskontrolle für den Sporteffekt in unserer Studie dar.

Bezüglich der Parameter der Hyperglykämie zeigte sich in der Gesamtpopulation ein signifikanter Abfall des HbA<sub>1c</sub> um 0,2 Prozentpunkte nach 3 Trainingsmonaten, der allerdings nur bei Frauen nachgewiesen werden konnte. Im weiteren Verlauf stieg der HbA<sub>1c</sub> im Gesamtkollektiv auf die Ausgangswerte an und verblieb dort bis Beobachtungsende. Verschiedene Metaanalysen zeigten eine stärkere Minderung des HbA<sub>1c</sub>: So konnten Snowling et al. (2006) aus 27 kontrollierten Studien eine HbA<sub>1c</sub>-Reduktion von 0,8 Prozentpunkten nach 12 Wochen nachweisen; Boule et al. stellten 2001 aus 14 kontrollierten Studien eine Abnahme des HbA<sub>1c</sub> um 0,66 Prozentpunkte nach einem Jahr heraus. Ähnliche Ergebnisse wiesen Thomas et al. (2007) nach. Im Durchschnitt führte körperliche Aktivität demnach zu einer anteilmäßig zehnprozentigen Reduktion des Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wertes. Dies entspricht der Größenordnung einer oralen antidiabetischen Monotherapie mit Metformin und wies in der UKPDS-Studie (1998) bereits signifikante Effekte hinsichtlich diabetesassoziierter klinischer Endpunkte auf.

Die in der vorliegenden Studie gezeigte, verglichen mit den Ergebnissen der Metaanalysen deutlich niedrigere HbA<sub>1c</sub>-Reduktion könnte zum einen mit einem geringerem Ausmaß der Bewegungsintervention in Form von Frequenz und Übungsintensität begründet werden. So verwendet die deutliche Mehrheit der Bewegungsinterventionsstudien Trainingsfrequenzen von mindestens 3 Einheiten pro Woche und Übungsintensitäten von durchschnittlich 11,8 MET pro Übungseinheit (Agurs-Collins et al. 1997, Dunstan et al. 1997 und 1998, Fuji et al. 1982, Honkola et al. 1997, Kaplan et al. 1987, Lehmann et al. 1995, Mourier et al. 1997, Raz et al. 1994, Ronnema et al. 1988, Tessier et al. 2000, Uusitupa et al. 1996, Vanninen et al. 1992, Wing et al. 1988). Dies entspricht den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft, wonach mindestens dreimal wöchentlich mit maximal zwei aufeinanderfolgend freien Tagen trainiert werden sollte (American Diabetes Association, 2007). Der Grund hierfür liegt in der Verschlechterung der durch jede einzelne Trainingseinheit gebesserten Insulinsensitivität nach spätestens 72 Stunden (Boule et al. 2005). Demnach werden die positiven Auswirkungen einer Bewegungstherapie auf lange Sicht durch kumulierende Effekte der einzelnen Einheiten verursacht (Schneider et al. 1984). Hinsichtlich der Trainingsintensität unterstützt die von Di Loreto et al. (2005) nachgewiesene Beziehung zwischen gesteigertem Energieverbrauch und HbA<sub>1c</sub> sowie BMI die Vermutung, dass eine deutlich positivere Beeinflussung von Surrogatparametern des Glukosestoffwechsels erst durch eine ausgeprägtere Bewegungs-, bzw. Intensitätssteigerung erreicht wird. Diese Annahme aber scheint durch die Ergebnisse von Boule et al. (2001) geschwächt zu werden: Hier konnte keine Korrelation zwischen absoluter Trainingsintensität oder -umfang nachgewiesen werden. Auch Kelley et al. (2001) stellen klar heraus, dass eine dosisabhängige Beziehung zwischen Training und Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage derzeit nicht sicher belegt werden kann. Dies könnte darauf hinweisen, dass die relative Bewegungssteigerung den Erfolg der Bewegungstherapie stärker beeinflusst als die absolute Trainingsintensität. So konnten Boule et al. (2003) in einer weiteren Metaanalyse eine signifikante Beziehung einzig zwischen relativer Trainingsintensität (in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme) und mittlerem HbA<sub>1c</sub>-Unterschied postinterventionell nachweisen. Eine Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 11,8 Prozent ging mit einer Senkung des HbA<sub>1c</sub> um 0,7 Prozentpunkte einher. Die absolute Trainingsintensität (in MET) korrelierte nicht mit der Veränderung des HbA<sub>1c</sub> (Boule et al. 2003). Dabei wirkte jene Studie, in der am intensivsten trainiert wurde (VO<sub>2</sub>max > 75 Prozent und Intervalltraining), am stärksten auf das Gesamtergebnis ein: Dort wurde eine Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme um 40,9 Prozent und eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> um 1,5 Prozentpunkte

festgestellt (Mourier et al. 1997). Gleichwohl die Hochintensiv-Studie neben geringen Fallzahlen ( $n = 21$ ) auch ein relativ geringes Alter ( $45,5 \pm 8,5$  Jahre) sowie überwiegend (83 Prozent) männliche Teilnehmer aufwies, legt sie doch den Verdacht nahe, dass die relative und an der individuellen Maximalleistung ausgerichtete Bewegungs- und Intensitätssteigerung hinsichtlich des Interventionserfolges von großer Bedeutung ist. Als Ursache hierfür und für den Wiederanstieg des  $\text{HbA}_{1c}$ -Wertes im Verlauf wären funktionelle Anpassungsvorgänge in Form ökonomisierender Prozesse denkbar, aufgrund dessen wiederholt gleichbleibende Belastungen nach einer Phase der Anpassung weniger Energie benötigen als zuvor. Ein in der Trainingswissenschaft verbreiteter Erklärungsversuch dieses Phänomens ist das Modell der Superkompensation nach Jakowlew (1977): Ist die Beanspruchung wiederholt so hoch, dass es sowohl während der Belastung als auch in deren Folge zu einem Energiemangelzustand kommt, erweitern sich die Energiespeicher anforderungsgerecht. Diese Erweiterung kommt zustande, indem bei der Auffüllung verausgabter, muskulärer Glykogenspeicher in der Wiederherstellungsphase das Ausgangsniveau zeitweilig überschritten wird, was im Verlauf einer kontinuierlichen Beanspruchung zu einer Steigerung der Belastbarkeit des Körpers führt. Auf diesem Modell bauend wird im Leistungstraining immer dann eine Belastungserhöhung empfohlen, wenn dem Athleten das Training leichter fällt. Einige Studien konnten in diesem Zusammenhang metabolische und strukturelle Adaptationsvorgänge im Bereich des Glukosestoffwechsels nachweisen. So stellten Wassermann et al. (1996) reduzierte basale und Glukose-stimulierte Insulinspiegel nach regelmäßigem Training fest, die durch eine Verringerung der Proinsulin und Hexokinase IV mRNA-Expression verursacht wurden (Sigal et al. 2004). Lee et al. (2002) wiesen nach Ausdauer- und Terada et al. (2001) nach Krafttraining eine höhere Dichte an GLUT4-Transportern im Skelettmuskelgewebe nach. Auch Holten et al. (2004) konnten bestätigen, dass Krafttraining die insulinabhängige Glukoseaufnahme, die GLUT4-Dichte sowie die Insulinsignalverarbeitung im Skelettmuskel von Typ-2-Diabetikern verbessert. Desweiteren kommt es zu einer Steigerung der PI-3-Kinasen-Stimulation (Kirwin et al. 2000) und der Insulin-stimulierten MAP-Kinase-Signalwege (Osmann et al. 2001). Die molekulare Anpassungsfähigkeit könnte somit zwei Sachverhalte in der vorliegenden Studie zumindest teilweise klären: Erstens die geringe Wirkung einer standardisierten Bewegungstherapie leichter bis moderater Intensität auf den Glukosestoffwechsel und zweitens die Stagnation, bzw. die auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Rückkehr der anfänglich gesunkenen  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert auf Ausgangsniveau bei gleichbleibender Trainingsintensität. Darauf basierend wäre unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Art und Schwere von

Begleiterkrankungen sowie diabetesspezifischer Kontraindikationen die regelmäßig an der individuellen Maximalleistung ausgerichtete, graduelle Trainingssteigerung auch in der Bewegungstherapie von Diabetikern denkbar. Falls Kontraindikationen für eine weitere Belastungssteigerung vorliegen würden, bestünden auch Möglichkeiten neuer Trainingsreize in Form von Bewegungs- und Sportartvariationen. Eventuell könnten dadurch positive Kurzzeiteffekte in ihrem Ausmaß ausgebaut und auf lange Sicht stabilisiert werden. Daneben könnten stetig kleine Erfolge und ein abwechslungsreiches Training die Compliance der Patienten erhöhen.

Als zweiter Grund für die geringe Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> könnte der aus therapeutischer Sicht relativ gute Ausgangswert von 6,6 Prozent bedeutsam sein. So begannen die Teilnehmer der Metaanalyse von Boule et al. (2001) bei einem HbA<sub>1c</sub>-Mittelwert von 8,85 Prozent und Snowling et al. (2006) wiesen bessere Trainingswirkungen bei erhöhtem Krankheitsschweregrad nach. Dies wird auch anhand der in der vorliegenden Arbeit herausgestellten Verbindungen zwischen zu Beginn erhöhtem HbA<sub>1c</sub> sowie Interleukin 6 mit kurzfristig deutlicherer Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> sowie die langfristig deutlicheren Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub> bei hohen LDL- und Gesamtcholesterinwerten zu Beginn unterstützt. Daneben könnte auch der Nachweis eines trotz Trainings konstanten HbA<sub>1c</sub> bei Ausgangswerten von unter 6,4 Prozent darauf hindeuten, dass trainingsinduzierte Besserungen des HbA<sub>1c</sub> bei Startwerten um den therapeutischen Schwellenwert wahrscheinlich nur mittels höherer Anstrengungen realisierbar sind.

Drittens wäre auch das in der vorliegenden Population im Metaanalysenvergleich durchschnittlich höhere Alter von ca. vier Jahren als Ursache möglich. Als vierter Grund wäre die Studiendauer denkbar. So konnten Thomas et al. (2007) zeigen, dass die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion in Studien, die weniger als 3 Monate dauerten, stärker ausgeprägt war als bei denen, die länger als 6 Monate andauerten (-0,8 vs. -0,7 Prozentpunkte).

Die lediglich bei Frauen beobachtete, signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub> kann nicht eindeutig geklärt werden. Zwar konnten bei Frauen eine stärkere Beziehung zwischen erhöhtem CRP und Diabetes (Rekenerie et al. 2006, Thorand et al. 2007) und eine geringere Reduktion diabetogener Risikofaktoren durch einen Gesichtsverlust >3 Prozent nachgewiesen werden (Perreault et al, 2008), doch ein besseres Ansprechen weiblicher Diabetiker auf eine Bewegungstherapie wird nicht belegt. In diesem Fall spielen höchstwahrscheinlich statistische Faktoren wie Fallzahlen oder Standardabweichung eine Rolle.

Zusammenfassend sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert in der vorliegenden Studie um lediglich 0,2 Prozentpunkte von 6,6 auf 6,4 Prozent nach 3 Monaten, stieg nach 6 Monaten wieder auf

Ausgangswerte an und verblieb dort bis zum Beobachtungsende. Als stärkste Ursachen wären zum einen die geringe Trainingsintensität mit gleichbleibendem Training ohne Belastungssteigerung, bzw. -änderung und zum anderen der im Metaanalysenvergleich relativ geringe Ausgangs- HbA<sub>1c</sub> von 6,6 Prozent denkbar.

Obwohl diese kurzfristige Reduktion ein Absinken des HbA<sub>1c</sub> unter den therapeutischen Schwellenwert von 6,5 Prozent darstellt, besitzt sie klinisch vermutlich nur geringe Relevanz. Stratton et al. (2000) konnten nachweisen, dass die Inzidenz klinischer Endpunkte bei Diabetikern stark mit der glykämischen Stoffwechsellage assoziiert ist. Folglich führt jede HbA<sub>1c</sub>-Reduktion um einen Prozentpunkt zu einer Risikominderung der diabetesbezogenen Mortalität um 21 Prozent, eines Myokardinfarkts um 13 Prozent und mikrovaskulärer Komplikationen um 37 Prozent. Das geringste Risiko besteht bei HbA<sub>1c</sub>-Werten < 6,0 Prozent. Gaede et al. (2003) zeigten bei 160 Dänen nach acht Jahren in der Interventionsgruppe ähnliche Risikominderungen (Mortalität um 20 Prozent, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen um 13 Prozent). Dabei wurde in der Interventionsgruppe eine zielorientierte, multifaktorielle Intensivtherapie nach Leitlinien der Amerikanischen Diabetesgesellschaft durchgeführt (HbA<sub>1c</sub> < 6,5 Prozent, Cholesterin < 4,5 mmol/l, Triglyceride < 1,7 mmol/l, systolischer Blutdruck < 130 mm Hg und diastolischer Blutdruck < 80 mm Hg). Obwohl die signifikanten Unterschiede in der Risikominderung zwischen den Gruppen nach Beendigung der Nachuntersuchungen verschwanden, verzögerte sich der Zeitpunkt des ersten kardiovaskulären Ereignisses in der ehemaligen Interventionsgruppe. Somit kann angenommen werden, dass die in der vorliegenden Studie herausgestellte Minderung des HbA<sub>1c</sub> aufgrund ihres geringen Ausmaßes lediglich marginale positive Auswirkungen auf klinische Endpunkte aufweist (Senkung der diabetesbezogenen Mortalität um ca. vier Prozent, eines Myokardinfarktes um ca. 3 Prozent und mikrovaskulärer Komplikationen um ca. sieben Prozent).

Auch für die Veränderung der Nüchtern glukose-Konzentration konnte in der vorliegenden Studie lediglich ein Trend zu niedrigeren Werten im Studienverlauf beobachtet werden, die allerdings statistisch nicht signifikant waren. Allerdings müssen in der Interpretation der Nüchtern glukose-Daten methodische Einschränkungen gemacht werden, die unter 5.3 bereits diskutiert wurden und eine weiterführende kritische Einordnung der Glukosewerte im Rahmen der Studie nicht sinnvoll erscheinen lassen.

Interleukin-6 ist ein Zytokin, das bei akuter Belastung auch von der Skelettmuskulatur vermehrt sezerniert wird. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden wiederholt erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen in Assoziation mit der Erkrankung gefunden (Oberbach et al. 2008,

Esposito et al. 2005). Im Rahmen des Trainingsprogramms zeigte sich zunächst nach 3 Monaten keine signifikante Veränderung der IL-6 Serumkonzentrationen, aber nach 6 und 12 Monaten des Trainingsprogramms kam es zum signifikanten Abfall der IL-6-Spiegel. Die durch Heliovaara et al (2005) sowie Kern et al. (2001) nachgewiesene, negative Korrelation der Plasmakonzentration von Interleukin 6 mit der Insulinsensitivität konnte auch mit der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Außerdem waren niedrige HbA<sub>1c</sub>-Werte mit niedrigen IL-6 Spiegel assoziiert. Es ist unklar, ob sich Interleukin-6 als Verlaufsparemeter einer Bewegungsintervention eignet. So wiesen zwar Petersen et al. (2005) eine Verbesserung der Interleukin-6-Spiegel durch körperliche Aktivität nach, doch konnten Rokling-Andersen et al. (2007), Blüher et al (2006) und Klimcakova et al. (2006) dies - allerdings in relativ kurzen Studien von 4-12 Wochen - nicht bestätigen. Da Muskelbeanspruchung selbst vermehrt Interleukin 6 freisetzt (Fischer et al. 2006), welches im Verlauf (u. a. über eine Ausschüttung von IL-1ra sowie IL-10) zu einer antiinflammatorischen Reaktion führt (Petersen et al. 2005) und Interleukin 6 eine Halbwertszeit im Minutenbereich aufweist, könnten zum Training verzögerte Kontrollen die Aussagekraft dieses Parameters erhöhen.

## **5.6 Chemerin-Serumkonzentration und mRNA Expression im omentalen und subkutanen Fettgewebe**

Chemerin wurde erst vor wenigen Jahren als Adipokin identifiziert. Exprimiert wird das Protein außerdem in unterschiedlichen Geweben, z. B der Haut, dendritischen Zellen, Makrophagen, dem Pankreas und der Milz (Goralski et al. 2007, Nagpal et al. 1997). Dabei ist die Expression von Chemerin häufig mit Erkrankungen assoziiert, bei denen starke Entzündungsreaktionen auftreten (Samson et al. 1998). In den ersten Untersuchungen zu Chemerin wurde gezeigt, dass dieses Adipokin eine Rolle bei der Differenzierung von Adipozyten und der Entwicklung von metabolischen Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes und Adipositas spielt (Bozaoglu et al. 2007). Diese Studien zeigten auch, dass Chemerin und seine Rezeptoren, neben den bereits beschriebenen Gewebe- und Zelltypen, auch im Fettgewebe, vornehmlich im weißen Fettgewebe exprimiert werden (Goralski et al. 2007, Roh et al. 2007). Zusätzlich konnte mit der Zelllinie 3T3-L1 belegt werden, dass die Expression von Chemerin und seinen Rezeptoren während der Differenzierung zu reifen Adipocyten ansteigt (Goralski et al. 2007, Roh et al. 2007). Daher kommt dem Protein zunehmend eine Bedeutung als Adipokin zu, welches in einem autokrinen System mit seinem Rezeptor im Fettgewebe interagiert (Goralski et al. 2007). Knockout-Studien von Chemerin bzw. seinem Rezeptor CMKLR1, sowie die Wirkung von rekombinantem Chemerin auf die insulinstimulierte



Glukoseaufnahme, weisen auf weitere Verknüpfungen zu stoffwechselrelevanten Enzymen und Signalkaskaden hin (Goralski et al. 2007, Takahashi et al. 2008). Allerdings ist bis jetzt noch nicht systematisch untersucht worden, ob die Chemerin-Serumkonzentration durch erhöhte körperliche Aktivität beeinflussbar ist. Unabhängig vom Studienkollektiv war die Chemerin-Serumkonzentration bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Dies konnte sowohl bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in zwei unabhängigen Studienteilen als auch bei Personen mit normalem Glukosestoffwechsel gezeigt werden. Diese Daten werden durch eine aktuelle Studie bestätigt (Sell et al. 2009). Weiterhin konnte bestätigt werden, dass zirkulierende Chemerin-Spiegel bei Patienten mit Typ 2 Diabetes signifikant höher ausfallen als bei gesunden Kontrollpatienten (Bozaoglu et al. 2007, Sell et al. 2009). Dabei korreliert das Serum-Chemerin mit dem BMI, dem Körperfettgehalt, dem HbA<sub>1c</sub>, Serum Triglyzerid- und hsCrP-Spiegeln. Interessanterweise scheinen die meisten dieser Korrelationen sekundäre Effekte zu sein, die über den BMI vermittelt werden. Lediglich die Korrelation mit den Nüchtern-Triglyzeridspiegeln zeigte sich in multivariaten linearen Regressionsanalysen als weitgehend unabhängig vom BMI.

Das 12monatige Trainingsprogramm führte zu einer signifikanten kontinuierlichen Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration. Damit stellt die vorliegende Arbeit die erste systematische Untersuchung zur Wirkung eines moderaten langfristigen Trainingsprogramms auf zirkulierende Chemerinspiegel dar. Die signifikante Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration im Verlauf des Sportprogramms korrelierte signifikant mit der Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität (HOMA-IR). In multivariaten Regressionsmodellen zeigte sich, dass beide Zusammenhänge unabhängig von Änderungen des BMI auftraten, dass aber lediglich der signifikante Zusammenhang zwischen der Serum-Chemerin-Änderung und der verbesserten Insulinsensitivität unabhängig von der Leistungsfähigkeitsverbesserung sichtbar wurde. Es kann deshalb postuliert werden, dass Insulinresistenz ein wesentlicher Mechanismus für die bei Typ 2 Diabetes erhöhten Chemerin-Serumkonzentrationen darstellt. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Chemerin-Spiegeln und Insulinresistenz wurde auch in anderen Kollektiven beobachtet (Sell et al. 2009). Ein weiterer neuer Befund der vorliegenden Arbeit besteht in dem Nachweis, dass ein starker Gewichtsverlust nach einer bariatrischen Operation die Chemerin-Serumkonzentrationen signifikant senkt. Eine reduzierte Fettmasse aber auch eine Verbesserung der Insulinsensitivität könnten diesen Befund erklären.

Da Chemerin eine Rolle in der Differenzierung und Funktion des Fettgewebes spielen könnte (Goralski et al. 2007, Roh et al. 2007), wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Chemerin-

Genexpression im humanen Fettgewebe untersucht. In gepaarten abdominal omentalen und subkutanen Fettgewebsbiopsien von 79 aufeinanderfolgenden Patienten, die während verschiedener Abdominal-chirurgischer Eingriffe wie Cholezystektomie, Laparoskopie, Hernienoperationen, Sleeve resections und Magenbypass (Roux-en-Y)-Operationen in zwei Zentren (Universitätsklinikum Leipzig, Städtisches Klinikum Karlsruhe) entnommen wurden, konnte ein signifikanter Zusammenhang der omentalen Chemerin mRNA-Expression mit dem BMI, der Nüchtern-Insulinkonzentration, der maximalen und mittleren Adipozytengröße, der Serum-Chemerin- und CrP-Konzentration nachgewiesen werden. Ähnliche Korrelationen konnten für die subkutane Chemerin mRNA-Expression nicht ermittelt werden. Die Korrelation zwischen Chemerin mRNA-Expression und zirkulierendem Chemerin deutet auf eine wichtige Rolle des viszeralen Fettgewebes bei der Regulation der Chemerin-Spiegel und wurde bisher noch in keiner anderen Studie beschrieben. Die potentielle Rolle von Chemerin bei der Regulation der Fettgewebsbiologie kommt darin zum Ausdruck, dass die omentale mRNA Expression des Adipokins mit der Adipozytengröße korreliert, auch unabhängig von BMI und Fettmasse. Dies betraf sowohl die mittlere als auch die maximale Adipozytengröße. Adipozytenhypertrophie gilt als wesentlicher Prädiktor für Adipositas-assoziierte metabolische Erkrankungen (Blüher 2009). Der Zusammenhang zwischen erhöhten Chemerin-Serumkonzentrationen und T2D, hsCrP und Triglyzeridspiegeln könnte somit Ausdruck dieser Veränderungen im Fettgewebe sein. Chemerin ist damit ein neues Kandidatenmolekül für den Zusammenhang zwischen hypertropher, viszeraler Adipositas, chronischer subklinischer Inflammation und Stoffwechselstörungen.

## **6. Zusammenfassung der Arbeit**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Titel

Auswirkungen eines 12monatigen kontrollierten Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration sowie Parameter des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit Typ 2 Diabetes

Eingereicht von:

Matthias Raschpichler

Angefertig in:

Universität Leipzig

Medizinische Fakultät

Department für Medizin, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie

Liebigstr. 20

04103 Leipzig

betreut von Prof. Dr. med. Matthias Blüher

Oktober 2010

Die weltweit ansteigenden Prävalenzen von Übergewicht, Adipositas und Diabetes mellitus sowie deren Folgeerkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Verschlusskrankheiten, Nephropathie, Retinopathie, etc.) stellen enorme medizinische und gesundheitsökonomische Herausforderungen dar. Der Typ 2 Diabetes entsteht dabei häufig auf der Grundlage von Adipositas, so dass neben bisher kaum bekannten genetischen Faktoren vor allem eine Dysbalance von Energiezufuhr und -verbrauch in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen. Deshalb kommen Lebensstilinterventionen in Form von Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität als Therapieoptionen für Patienten mit Typ 2 Diabetes eine erhebliche Bedeutung zu.

Die Erhöhung der körperlichen Aktivität ist neben einer gesunden Ernährungsweise ein wichtiger Bestandteil in der Basistherapie des Typ 2 Diabetes. Körperliches Training führt zu

einer Reihe metabolischer Veränderungen wie zur Reduktion der Fettmasse, zur Verbesserung der Glukosehomöostase, des Lipidprofils und zur Normalisierung zirkulierender Adipokine aus dem Fettgewebe. Zahlreiche Studien haben die Auswirkungen körperlichen Trainings auf den Glukosestoffwechsel von Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht: Sowohl kurz- als auch langfristig ist eine positive Beeinflussung der Hyperglykämie und der Insulinresistenz durch körperliches Training möglich. Viele der bisher durchgeführten Studien beziehen sich entweder auf sehr kurze Interventionszeiträume (wenige Wochen) und weisen nur geringe Patientenzahlen oder einen Trainingsumfang auf, der nur schwer in den Alltag integrier- und somit langfristig für die Patienten kaum umsetzbar erscheint. Außerdem wurde in den meisten Lebensstilinterventionsstudien der Effekt des körperlichen Trainings nicht unabhängig von gleichzeitigen Ernährungsinterventionen untersucht.

Chemerin ist ein erst kürzlich identifiziertes, 16 kDa großes Adipokin, dessen Serumkonzentrationen bei Adipositas und Typ 2 Diabetes erhöht sind. Allerdings lagen zum Zeitpunkt der Arbeit noch keine Interventionsstudien zur Untersuchung der Chemerin-Serumkonzentration nach Sportprogrammen oder nach ausgeprägtem Gewichtsverlust vor. Darum bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, die Auswirkungen eines 12monatigen, kontrollierten, praxisnahen, kombinierten Kraft-Ausdauer-Trainingsprogramms auf die Chemerin-Serumkonzentration, das Körpergewicht, sowie Parameter des Glukosestoffwechsels (Nüchtern-Plasmaglukose, HbA<sub>1c</sub>, Nüchterninsulin, HOMA) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zu untersuchen. Zusätzlich wurde die Chemerin mRNA-Expression in humanen omentalen sowie subkutanen Fettgewebeproben von 79 Patienten charakterisiert und bei 15 Patienten der Einfluß eines Gewichtsverlustes von 45,3±7,4kg ein Jahr nach bariatrischer Chirurgie auf zirkulierende Chemerin-Werte untersucht.

Für die prospektive, offene Interventionsstudie konnten Daten von 120 Patienten (77 Frauen, 43 Männer) analysiert werden, von denen nach Abschluss des 12monatigen Trainingsprogramms vollständige Datensätze vorlagen. Die Patienten trainierten zweimal pro Woche für jeweils 60 ± 15 Minuten bei 50-70% ihrer individuellen maximalen Leistungsfähigkeit, die zu Beginn der Studie mittels Spiroergometrie ermittelt wurde. Das Training umfasste jeweils 20 Minuten Aufwärm- und Abkühlphase, 20 Minuten Fahrradergometer-Training, 20 Minuten Training am Rudergerät und 20 Minuten Krafttraining an Geräten. Die Messung der Zielparameter erfolgte vor Beginn der Intervention, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten körperlichen Trainings. Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden:

- 1) Im Verlauf der Trainingsintervention zeigte sich in der Gesamtpopulation eine Tendenz zur Reduktion des BMI, die allerdings nicht statistisch signifikant war.
- 2) Beide Geschlechter zeigten bereits nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Nach einjähriger Intervention betrug diese bei Frauen +35 % und bei Männern +40 %. Die Leistungsfähigkeit verbesserte sich stetig bis zum Studienende und kann als interne Kontrolle für die Trainingseffizienz angesehen werden.
- 3) Nach 3 Monaten des Trainingsprogramms zeigte sich ein signifikant reduzierter HbA<sub>1c</sub>-Wert. Allerdings war dieser Effekt nur kurzfristig und bis zum Studienende kehrten die HbA<sub>1c</sub>-Werte wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Im Verlauf der Trainingsstudie zeigten sich tendenziell verbesserte Nüchtern Plasmaglukose-Konzentrationen. Diese Verbesserungen waren aber zu keinem Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert signifikant.
- 4) Die Nüchterninsulin-Plasmakonzentration fiel bereits nach dreimonatigem Training signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Parallel dazu verbesserte sich der *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR)-Index – ein Parameter der Insulinsensitivität – signifikant ( $p < 0,05$ ). Diese Optimierung von Parametern der Insulinsensitivität konnte signifikant bis zum Studienende und am stärksten bei Frauen nachgewiesen werden, was die positiven Auswirkungen des moderaten Trainingsprogrammes bestätigt.
- 5) Patienten unter nicht-medikamentöser Diabetestherapie zeigten die ausgeprägtesten Trainingseffekte.
- 6) Frauen zeigen signifikant höhere Chemerinserumkonzentrationen als Männer. Dies konnte sowohl bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in zwei unabhängigen Studienteilen als auch bei Personen mit normalem Glukosestoffwechsel gezeigt werden. Daneben liegen zirkulierende Chemerin-Spiegel bei Patienten mit T2D signifikant höher als bei gesunden Kontrollpatienten. Dabei korreliert das Serum-Chemerin mit dem BMI, dem Körperfettgehalt, dem HbA<sub>1c</sub> sowie Serum Triglyzerid- und hsCrP-Spiegeln, wobei

lediglich die Korrelation mit den Nüchtern-Triglyzeridspiegeln unabhängig vom BMI auftrat.

- 7) Das 12-monatige Trainingsprogramm führte zu einer signifikanten, kontinuierlichen Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration.
- 8) Die Reduktion der Chemerin-Serumkonzentration korrelierte im Verlauf des Sportprogramms signifikant mit Verbesserungen der Leistungsfähigkeit und der Insulinsensitivität (HOMA-IR). Obwohl in multivariaten Regressionsmodellen beide Zusammenhänge unabhängig von BMI-Änderungen auftraten, wurde alleinig die signifikante Korrelation zwischen Serum-Chemerin-Änderung und optimierter Insulinsensitivität unabhängig von der Leistungssteigerung sichtbar.
- 9) Ein starker Gewichtsverlust nach bariatrischer Operation senkt die Chemerin-Serumkonzentrationen signifikant. Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit besteht somit darin, dass die Chemerin-Serumkonzentration sowohl durch starke Änderungen im Körpergewicht als auch durch signifikante Verbesserungen der Insulinsensitivität reguliert wird.
- 10) In gepaarten, abdominal omentalen und subkutanen Fettgewebsbiopsien von 79 Patienten, die während verschiedener Abdominal-chirurgischer Eingriffe entnommen wurden, konnte ein signifikanter Zusammenhang der omentalen Chemerin mRNA-Expression mit dem BMI, der Nüchtern-Insulinkonzentration, der maximalen und mittleren Adipozytengröße sowie der Serum-Chemerin- und CrP-Konzentration nachgewiesen werden. Ähnliche Korrelationen konnten für die subkutane Chemerin mRNA-Expression nicht nachgewiesen werden.
- 11) Körperliches Training von Patienten mit Typ 2 Diabetes spielt eine wesentliche Rolle bei der Verbesserung der Insulinsensitivität, der Glukosestoffwechselstörung und der Sekretion spezifischer Adipokine (wie z. B. Chemerin und IL-6).

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Untersuchung, dass ein 12-monatiges, moderates und praxistaugliches Trainingsprogramm signifikant und unabhängig von Verbesserungen des Körpergewichts die Serumkonzentrationen des Adipokins Chemerin, die körperliche

Leistungsfähigkeit sowie Parameter der Insulinsensitivität verbessert. In zukünftigen Programmen sollte eine Anpassung der Trainingsintensität relativ zur verbesserten, individuellen Leistungsfähigkeit erfolgen um die ermittelten positiven Trainingseffekte schneller zu erreichen und das Ausmaß der Verbesserungen - vor allem für Parameter der chronischen Hyperglykämie - zu erhöhen.

## Literaturverzeichnis

Ainsworth, B.E., Haskell, W.L., Whitt, M.C., Irwin, M.L., Swartz, A.M., Strath, S.J., O'Brien, W.L., Bassett, Jr., D.R., Schmitz, K.H., Emplaincourt, P.O., Jacobs, Jr., D.R., Leon, A.S. (2000): Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32 (9): 498-516

Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15 (7) (1998b) 539-553

Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1345-60

American Diabetes Association (2007): Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 1): 4-41

Andres, R., and K. L. Zierler. Stability of glucose uptake by human forearm despite increased arterial glucose concentration (Abstract). *Federation Proc.* 17: 4, 1958.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura , Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T & Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999 257 79–83.

Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Loviscach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Haring HU, Jacob S: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 50 (2001) 2579-2584.

Banerji MA, Lebovitz HE: Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes* 38 (6) (1989) 784-792



Barnea, G, Strapps, W, Herrada, G, Berman, Y, Ong, J, Kloss, B, Axel, R, Lee, KJ. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105: 64-69, 2008

Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA: Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20 (2) (1981) 87-93

Baron, A. D., G. Brechtel, P. Wallace, and S. V. Edelman. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am. J. Physiol.* 255 (Endocrinol. Metab. 18): E769–E774, 1988.

Bjoern Becker, Florian Kronenberg, Jan T. Kielstein, Hermann Haller, Christian Morath, Eberhard Ritz, and Danilo Fliser for the MMKD Study Group: Renal Insulin Resistance Syndrome, Adiponectin and Cardiovascular Events in Patients with Kidney Disease: The Mild and Moderate Kidney Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1091-1098, 2005

Becker S, Klein T, Schneider S: Sportaktivität in Deutschland im 10-Jahres-Vergleich: Veränderungen und soziale Unterschiede *DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN* Jahrgang 57, Nr. 9 (2006)

Beckmann, J, Creager, M, Libby P: Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *JAMA.* 2002; 287:2570-2581

G I Bell, T Kayano, J B Buse, C F Burant, J Takeda, D Lin, H Fukumoto and S Seino: Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* March 1990 vol. 13 no. 3 198-208

Bergman RN, Mittelman SD: Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Physiol Pharmacol* 9 (1998) 205-221. J D Best, S E Kahn, M Ader, R M Watanabe, T C Ni, and R N Bergman: Role of glucose effectiveness in the determination of glucose tolerance. *Diabetes Care* September 1996 19:1018-1030

Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jun;117(6):241-50

Matthias Blüher, MD, Catherine J. Williams, BS, Nora Klöting, PHD, Alex Hsi, BS, Karen Ruschke, PHD, Andreas Oberbach, PHD, Mathias Fasshauer, MD, Janin Berndt, Michael R. Schön, MD, Alicja Wolk, DMSC, Michael Stumvoll, MD and Christos S. Mantzoros, MD: Gene Expression of Adiponectin Receptors in Human Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Is Related to Insulin Resistance and Metabolic Parameters and Is Altered in Response to Physical Training. *Diabetes Care* 30:3110–3115, 2007

Blüher M, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR & Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2005 113 534–537.

Blüher, M., Paschke, R. (2003): Visceral adipose tissue and metabolic syndrome. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 128: 2319-2323.

Boden G: Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Ass Am Phys* 111 (1999) 241-248.

Boule, N.G., Haddad, E., Kenny, G.P., Wells, G.A., Sigal, R.J. (2001): Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286(10): 1218-1227

Boule, N. G., Kenny G. P., Haddad, E., Wells, G. A., Sigal, R. J. (2003): Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* (2003) 46: 1071–1081

Boule, N.G., Weisnagel, S.J., Lakka, T.A., Tremblay, A., Bergman, R.N., Rankinen, T., Leon, A.S., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Rao, D.C., Bouchard, C. (2005): Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes Care* 28: 108-114

Boyle, J, Honeycutt, A, Narayan, KM, Horger, T, Geiss, L, Chen, H, Thompson, T (2001): Projection of Diabetes Burden Through 2050. Impact of changing demography and disease prevalence in the U. S. Diabetes Care 24:1936–1940

Bozaoglu, K, Bolton, K, McMillan, J, Zimmet, P, Jowett, J, Collier, G, Walder, K, Segal, D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology 148: 4687-4694, 2007

Bruce CR, Hawley JA: Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. Med Sci Sports Exerc 36 (2004) 1196-1201.

Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Salomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al: Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 145 (7) (1997) 614-619

Cavaghan, MK, Breda, E, Ehrmann, DA, Polonsky, KS. Failure of  $\beta$ -cell compensation for insulin resistance induced by elevated free fatty acids in obese subjects. Diabetes 1999. 48(Suppl. 1):A239.

Melissa K. Cavaghan, David A. Ehrmann and Kenneth S. Polonsky: Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. J. Clin. Invest. 106(3): 329-333 (2000)

Cederholm J, Wibell L: Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test: a study in subjects with normoglycaemia, glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 45 (8) (1985) 741-751

Church, T.S., Cheng, Y.J., Earnest, C.P., Barlow, C.E., Gibbons, L.W., Priest, E.L., Blair, S.N. (2004): Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. Diabetes Care 27: 83-88

Corpeleijn E, Feskens EJ, Jansen EH, Mensink M, Saris WH, Blaak EE: Lifestyle intervention and adipokine levels in subjects at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:3125–3127, 2007

Coderre L, Kandror KV, Vallega G, Pilch PF: Identification and characterization of an exercise-sensitive pool of glucose transporters in skeletal muscle. *J Biol Chem* 270:27584–27588, 1995

Cuff, D.J., Meneilly, G.S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H.D., Frohlich, J.J. (2003) : Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2977-2982

DeFronzo R, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 (3) (1991) 173-194

De Marco, R, Locatelli, F, Zpooini, G, Verlato, G, Bonora, E, Muggeo, M (1999): Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:756–761

Di Loreto, C., Fanelli, C., Lucidi, P., Murdolo, G., De Cicco, A., Parlanti, N., Ranchelli, A., Fatone, C., Taglione, C., Santeusanio, F., De Feo, P. (2005): Make youe diabetic patients walk: Long-term impadt of differnet amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1295-1302

Nathalie de Rekeneire, Rita Peila, Jingzhong Ding, Lisa H. Colbert, Marjolein Visser, Ronald I. Shorr, Stephen B. Kritchevsky, Lewis H. Kuller, Elsa S. Strotmeyer, Ann V. Schwartz, Bruno Vellas, Tamara B. Harris: Diabetes, Hyperglykemia and Inflammation in Older Individuals - The Health, Aging and Body Composition study. *Diabetes Care* 29: 1902-1908, 2006

Diabetes Atlas Second Edition Executive Summary", IDF 2006

Di Loreto, C., Fanelli, C., Lucidi, P., Murdolo, G., De Cicco, A., Parlanti, N., Ranchelli, A., Fatone, C., Taglione, C., Santeusano, F., De Feo, P. (2005): Make you diabetic patients walk: Long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1295-1302

Dohm, GL: Invited review: Regulation of skeletal muscle GLUT-4 expression by exercise. *J Appl Physiol* 93:782-787, 2002

Dunstan, D.W., Daly, R.M., Owen, N., Jolley, D., De Courten, M., Shaw, J., Zimmet, P. (2002): High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 (10): 1729-1736

Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC & Sharma AM. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003 52 942–947.

Eriksson AK, Ekblom A, Granath F et al. Psychosocial distress predicts diabetes: is additional research warranted? *Diabetic Medicine* 2008; 25: 834-842

Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321 (6) (1989) 337-343

Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G & Giugliano D. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 1055–1058.

Fatouros, I.G., Tournis, S., Leontsini, D., Jamurtas, A.Z., Sxina, M., Thomakos, P., Manousaki, M., Douroudos, I., Taxildaris, K., Mitrakou, A. (2005): Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 90(11): 5970-5977

Fernandes-Real, J.M., Broch, M., Vendrell, J., Gutierrez, C., Casamitjana, R., Pugeat, M., Richart, C., Ricart, W. (2000): Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes* 49: 517-520

Fischer CP: Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc. Immunol. Rev.* 12, 2006: 6-33

Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. (2001) Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104:1694–1740

Fujimoto, W.Y., Jablonski, K.A, Bray, G.A., Kriska, A., Barrett-Connor, E., Haffner, S., Hanson, R., Hill, J.O., Hubbard, V., Stamm, E., Pi-Sunyer, F.X., and Diabetes Prevention Program Research Group (2007): Body Size and Shape Changes and the Risk of Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 56(6): 1680-1685

Gaede, P, Lund-Andersen, H, Parving, HH, Pedersen, O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008

Galassetti P, Coker RH, Lacy DB, Cherrington AD, Wasserman DH: Prior exercise increases net hepatic glucose uptake during a glucose load. *Am J Physiol* 276: E1022–E1029, 1999

Garancini MP, Calori G, Manara E, Izzo A, Ebbli E, Galli L, et al: An Italian populationbased study of the prevalence of diabetes: some methodological aspects. *Diabetes Metab* 19 (1 Pt 2) (1993) 116-120

Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE (1997) Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 46:1579–1585

Graham, T.E., et al. 2006. Retinol binding protein-4 and insulin resistance in lean, obese, and type 2 diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.* 354:22-33

Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*; 282: 28175-88, 2007

Guillabert, A, Wittamer, V, Bondue, B, Godot, V, Imbault, V, Parmentier, M, Com-muni, D. Role of neutrophil proteinase 3 and mast cell chymase in chemerin prote-olytic regulation. *J. Leukoc. Biol.* 84: 1530-1538, 2008

Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 1997 Jul;20(7):1087-92.

Halle, M, Berg, A, Garwers, U, Baumstark, MW, Knisel, W, Grathwohl, D, König, D, Keul, J: Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism* 48:641-644, 1999

Halle, M., Kemmer, F.W., Stumvoll, M., Thurm, U., Zimmer, P. (2008): Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.[http://www.deutsche-diabetes-Gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Bewegung\\_2008.pdf](http://www.deutsche-diabetes-Gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Bewegung_2008.pdf)

Hambrecht R. [Sports as therapy]. *Herz.* 2004; 29: 381-90

Hambrecht R, Wolff A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454–60

Hamdy, O, Goodyear, LJ, Horton, ES: Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:883-907, 2001

Hansen D, Dendale P, Jonkers RA, Beelen M, Manders RJ, Corluy L, Mullens A, Berger J, Meeusen R, van Loon LJ. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2009; 52: 1789-97

Hawkins Meredith, Julia Tonelli, Preeti Kishore, Daniel Stein, Enzo Ragucci, Alon Gitig and Kalpana Reddy: Contribution of Elevated Free fatty acid levels to the lack of Glucose Effectiveness in Type 2 diabetes. *Diabetes* 52:2748–2758, 2003

Hespeel P, Vergauwen L, Vandenberghe K, Richter EA: Important role of insulin and flow in stimulating glucose uptake in contracting skeletal muscle. *Diabetes* 44:210–215, 1995

Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F: Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53:294–305, 2004

International Diabetes Federation (2005): Worldwide definition of the metabolic syndrome. ([www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definifiton.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definifiton.pdf))

International Diabetes Foundation. *Diabetes: A Global Threat*. Brussels, Belgium: International Diabetes Foundation, 2006, p. 1–15

Jakowlew, N. N. (1977). *Sportbiochemie*. Leipzig: Barth.

Janka HU, Michaelis D: Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 96(3) (2002) 159-165

Jessen N, Goodyear LJ: Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99 (2005) 330-337.

John, H, Hierer, J, Haas, O, Forssmann, WG. Quantification of angiotensin-converting-enzyme-mediated degradation of human chemerin 145-154 in plasma by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 362: 117-125, 2007

Jurca , R., LaMonte, M.J., Barlow, C.E., Kampert, J.B., Church, T.S., Blair, S.N. (2005): Association of muscular strenght with incidence of metabolic syndrome in men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37 (11): 1849-1855



J A Kanaley, L M Fenicchia, C S Miller, L L Ploutz-Snyder, R S Weinstock, R Carhart and J L Azevedo Jr: Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women. *International Journal of Obesity* (2001) 25, 1474 – 1480

J Kang, R J Robertson, J M Hagberg, D E Kelley, F L Goss, S G DaSilva, R R Suminski, A C Utter: Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, Vol 19, Issue 4 341-349

William B. Kannel, MD; Daniel L. McGee, PhD: Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study *JAMA*. 1979;241(19):2035-2038. Karen A. Willey, Maria A. Fiatarone Singh: Battling Insulin Resistance in Elderly Obese People With Type 2 Diabetes. Bring on the heavy weights. *Diabetes Care* 26:1580–1588, 2003

Kelley D and Goodpaster, B (2001). Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 33, No. 6, Suppl., pp. S495–S501.

Kelley D, He J, Menshikova E, Ritov V: Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 51:2944 –2950, 2002

Kemmer FW, Halle M, Stumvoll M, Thurm U, Zimmer P. *Diabetes, Sport und Bewegung. Diabetologie* 2009; 4: S 183-S185

Kemp BE, Mitchelhill KI, Stapleton D, Michell BJ, Chen ZP, Witters LA: Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem Sci* 24:22–25, 1999

W. Kerner, J. Brückel, B. O. Böhm: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG - Aktualisierung 10/2004

Klein, S., Fontana, L., Young, V.L., Coggan, A.R., Kilo, C., Patterson, B.W., Mohammed, B.S. (2004): Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 350: 2549-2557

Kirk, A, Mutrie, N, MacIntyre, P, Fisher, M: Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:1186-1192, 2003

Kirwin JP, Aguila LFD, Hernandez JM, Williamson DL, O’Gorman DJ, Lewis R, Krishnan RK: Regular exercise enhances activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 88:797– 803, 2000

Kissebah A: Upper body obesity: Abnormalities in the metabolic profile and the androgenic/estrogenic balance. Boston (1982) 359-374

E. Klimcakova, J. Polak, C. Moro, J. Hejnova, M. Majercik, N. Viguerie, M. Berlan, D. Langin and V. Stich: Dynamic Strength Training improves Insulin Sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5107–5112, 2006

Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.

Kohl HW, Gordon NF, Villegas JA, Blair SN (1992) Cardiorespiratory fitness, glycemic status, and mortality risk in men. *Diabetes Care* 15:184–192

Koval JA, DeFronzo RA, O’Doherty RM, Printz RL, Ardehali H, Granner DK, Mandarino LJ: Regulation of hexokinase II activity and expression in human muscle by moderate exercise. *Am J Physiol* 274:E304–E308, 1998

Kralisch S, Blüher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Adipokines and adipocyte targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. *Mini Rev Med Chem*. 2007 Jan;7(1):39-45.

Kraus, W., Houmard, J., Duscha, B., Knetgzer, K., Wharton, M., McCartney, J., Bales, C., Henes, S., Samsa, G., Otvos, J., Kulkarni, K., Slentz, C. (2002): Exercise training amount and intensity effects on plasma lipoproteins: A randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 347: 1483–1492

Lee JS, Bruce CR, Tunstall RJ, Cameron-Smith D, Hugel H, Hawley JA: Interaction of exercise and diet on GLUT-4 protein and gene expression in type I and type II rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 175:37– 44, 2002

Lee, S., Kuk, J.L., Katzmarzyk, P.T., Blair, S.N., Church, T.S., Ross, R. (2005): Cardiorespiratory Fitness Attenuates Metabolic Risk Independent of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat in Men. *Diabetes Care* 28: 895-901

Liebl, A. Neiß, A. Spannheimer, U. Reitberger, T. Wagner, A. Görtz4 Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2-Studie. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001: 585–589

Lillioja S, Young AA, Culter CL et al. (1987) Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 80:415–424

Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, FoleyJE, Ravussin E, et al: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulindependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 329 (27) (1993) 1988-1992

Lindstrom T, Arnqvist HJ, Ludvigsson J, von Schenck HH: C-peptide profiles in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus before and during insulin treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 126 (6) (1992) 477-483

Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O: Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:5817–5821, 1995

Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 33: 1013–1035, 2003.

Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340 (8825) (1992) 925-929

Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000; 21: 585-618

Matthaei, S, R. Bierwirth, A. Fritsche, B.Gallwitz, H.-U. Häring, H.-G. Joost, M. Kellerer, Ch. Kloos, T. Kunt, M.Nauck, G. Schernthaner, E. Siegel, F. Thienel. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, 2009

Matthaei S, Bierwirth R., Fritsche A. et al. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009; 4: S138-S143

McLaughlin, T., Abbasi, F., Lamendola, C., Liang, L., Reaven, G., Schaaf, P., Reaven, P. (2002): Differentiation between obesity and insulin resistance in association with c-reactive protein. *Circulation* 106: 2908-2912

Michaelis D, Jutzi E: Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenztrends im Zeitraum 1960-1987. *Z klin Med* 46 (1991) 59-64

Michaelis D, Jutzi E, Vogt L: Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in the East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates. *Diabete Metab* 19 (1 Pt 2) (1993) 110-115

Middlebrooke, A.R., Elston, L.M., MacLeod, K.M., Mawson, D.M., Ball, C.I., Shore, A.C., Tooke, J.E. (2006): Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49: 2263-2271

Mokdad, A.H., et al. 2003. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 289:76-79

Mootha V, CM L, Eriksson K-F, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, Puigserver P, Carlsson E, Ridderstrale M, Laurila E, Houstis N, Daly M, Patterson N, Mesirov J, Golub T, Tamayo P, Spiegelman B, Lander E, Hirschhorn J, Altshuler D, Groop L: PGC-1alpha

responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 34:267–273, 2003

Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, et al: Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 18 (9) (1995) 1270-1273

Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA: Obesity and heredity in the etiology of non-insulindependent diabetes mellitus in 32,662 adult white women. *Am J Epidemiol* 130 (1) (1989) 112-121

Mueckler, M: Facilitative glucose transporters. *Eur. J. Biochem.* 219: 713–725, 1994

Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE (2002) Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346:793–801

Nagpal, S, Patel, S, Jacobe, H, DiSepio, D, Ghosn, C, Malhotra, M, Teng, M, Duvic, M, Chandraratna, RA. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J. Invest. Dermatol.* 109: 91-95, 1997

Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD: Concordance for type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 30 (10) (1987) 763-768

Nicklas BJ, Wang X, You T, Lyles MF, Demons J, Easter L, Berry MJ, Lenchik L, Carr JJ. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1043-52

Nieman, D.C., Brock, D.W., Butterworth, D., Utter, A.C., Nieman, C.C. (2002): Reducing diet and/or exercise training decreases the lipid and lipoprotein risk factors of moderately obese women. *Journal of the American College of Nutrition* 21 (4): 344–350

Nyholm B, Qu Z, Kaal A et al. (1997) Evidence of an increased number of type IIb muscle fibers in insulin-resistant first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 46:1822–1828

Oberbach, A., Tönjes, A., Klöting, N., Fasshauer, M., Kratzsch, J., Busse M.W., Paschke, R., Stumvoll, M., Blüher, M. (2006): Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology* 154 577-585

O'gorman, DJ, Karlsson, HK, McQuaid, S, Yousif, O, Rahman, Y, Gasparro, D, Glund, S, Chibalin, AV, Zierath, JR, Nolan, JJ: Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49:2983-2992, 2006

Osman A, Hancock J, Hunt DG, Ivy JL, Mandarino LJ: Exercise training increases ERK3 activity in skeletal muscle of obese Zucker rats. *J Appl Physiol* 90: 454–460, 2001

Patti M, Butte A, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, Miyazaki Y, Kohane I, M C, Saccone R, Landaker E, Goldfine A, Mun E, DeFronzo R, Finlayson J, Kahn C, Mandarino L: Coordinated reduction in genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential roles of PGC1 and NRF-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:8466–8471, 2003

Perreault, L., Ma, Y., Dagogo-Jack, S., Horton, E., Marrero,D., Crandall, J., Barrett-Connor, E., and The Diabetes Prevention Program (2008): Sex differences in diabetes risk and the effect of intensive lifestyle modification in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 31(7): 1416-1421

Anne Marie W. Petersen and Bente Klarlund Pedersen: The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 98: 1154-1162, 2005

Physical activity. Special Eurobarometer 183-6 / Wave 58.2. European Union Research Group EEIG, 2003.

Louis Pérusse, Gregory Collier, Jacques Gagnon, Arthur S. Leon, D. C. Rao, James S. Skinner, Jack H. Wilmore, André Nadeau, Paul Z. Zimmet, and Claude Bouchard: Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J. Appl. Physiol.* 83(1): 5–10, 1997

Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, Vanzulli A, Testolin G, Pozza G, Del Maschio A, Luzi L: Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48 (1999) 1600-1606.

Polonsky KS, Sturis J, Bell GI: Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 334 (12) (1996) 777-783

Rana, J.S., Li, T.Y., Manson, J.E., Hu, F.B. (2007): Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 30: 53–58

Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003 Feb;46(2):182-9. Epub 2003 Feb 18.

Reaven G: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44 (1993) 121-131

Marc Rendell, MD; Donald B. Kimmel, DDS, PhD; Ola Bamisedun; E. Terrence O'Donnell, MS; John Fulmer: The Health Care Status of the Diabetic Population as Reflected by Physician Claims to a Major Insurer (1993) *Arch Intern Med*. 153(11):1360-1366.

Janne E Reseland, Sigmund A Anderssen, Kari Solvoll, Ingvar Hjermann, Petter Urdal, Ingar Holme and Christian A Drevon: Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001;73:240–5

Rett K, Wicklmayr M, Standl E: The metabolic syndrome. Pathophysiologic causes, diagnosis, therapy. *Wien Klein Wochenschr* 106 (24) (1994) 750-757

Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE: Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 54:8 –14, 2005

Roh, SG, Song, SH, Choi, KC, Katoh, K, Wittamer, V, Parmentier, M, Sasaki, S. Chemerin-a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362: 1013-1018, 2007

Merethe H Rokling-Andersen, Janne E Reseland, Marit B Veierød, Sigmund A Anderssen, David R Jacobs, Jr, Petter Urdal, John-Olov Jansson and Christian A Drevon: Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentration. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1293–301

O'Gorman DJ, Krook A. Exercise and the treatment of diabetes and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 887-903

Rodnick, KJ, Henriksen, EJ, James, DE, Holloszy, JO: Exercise training, glucose transporters, and glucose transport in rat skeletal muscles. *Am J Physiol* 262:C9-14, 1992

Richter EA, Garreto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise: modulation by local factors. *Am. J. Physiol* 1984 246: E476–82

Samson, M, Edinger, AL, Stordeur, P, Rucker, J, Verhasselt, V, Sharron, M, Govaerts, C, Mollereau, C, Vassart, G, Doms, RW, Parmentier, M. ChemR23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for SIV and some primary HIV-1 strains. *Eur. J. Immunol.* 28: 1689-1700, 1998



Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26: 355–360, 1984.

Schwarz PE, Schuppenis A, Gruhl U et al. (2006) [Prevention of type 2 diabetes in Germany. Ideas-evidence-Implementierung.]. *Med Klin* 101: 730–736

Sigal, R.J., Kenny, G.P., Wasserman, D.H., Castaneda-Sceppa, C. (2004): Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2518-2539

Simoneau JA, Colberg SR, Thaete FL, Kelley DE (1995) Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J* 9:273–278

Simoneau JA, Kelley DE (1997) Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol* 83:166–171

Snowling N, Will H (2006) Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in tpe 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29:2518–2527

Joachim Spranger, Anja Kroke, Matthias Möhlig, Manuela M Bergmann, Michael Ristow, Heiner Boeing, Prof Andreas FH Pfeiffer: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*, Volume 361, Issue 9353, Pages 226 - 228, 18 January 2003

Standl E: Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Clin Invest Med* 18 (4) (1995) 261-266

Stephan F. E. Praet and Luc J. C. van Loon: Optimizing the therapeutic benefits of exercise in Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 103: 1113–1120, 2007

Takahashi, M, Takahashi, Y, Takahashi, K, Zolotaryov, FN, Hong, KS, Kitazawa, R, Iida, K, Okimura, Y, Kaji, H, Kitazawa, S, Kasuga, M, Chihara, K. Chemerin enhances insulin

signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 582: 573-578, 2008

Terada S, Yokozeiki T, Kawanaka K, Ogawa K, Higuchi M, Ezaki O, Tabata I: Effects of high-intensity swimming training on GLUT-4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 90:2019–2024, 2001

Thefeld W: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2) (1999) S85-S89

Thomas, D.E., Elliott, E.J., Naughton, G.A. (2006): Exercise for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2

Thong, Farah S. L., Robert Hudson, Robert Ross, Ian Janssen, and Terry E. Graham: Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E307-E313, 2000

Thorand Barbara, PHD, MPH, Jens Baumert, PHD, Hubert Kolb, PHD, Christa Meisinger, MD, MPH, Lloyd Chambless, PHD, Wolfgang Koenig, MD and Christian Herder, PHD: Sex Differences in the Prediction of Type 2 Diabetes by Inflammatory Markers Results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Diabetes Care* 30:854–860, 2007

Toeller, M. (2005): Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 14: 75-94. Autorisierte deutsche Version nach: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Mann, J., De Leeuw, I., Hermansen, K., Riccardi, G., Rivellese, A., Rizkalla, A., Slama, G., Toeller, M., Uusitupa, M., Vessby, B. on behalf of the DNSG of the EASD (2004): Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 14: 373-394

Toledo, F.G.S., Menshikova, E.V., Ritov, V.B., Azuma, K., Radikova, Z., DeLany, J., Kelley, D.E. (2007): Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle

mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 2142-2147

Torjesen PA, Birkeland K I, S A Anderssen, I Hjermann, I Holme, P Urdal: Lifestyle Changes may reverse development of the insulin resistance syndrome: The Oslo Diet and Exercise study: a randomized trial. *Diabetes Care*. 20(1):26-31, January 1997

Tuomilehto, J, Lindstrom, J, Eriksson, JG, Valle, TT, Hamalainen, H, Ilanne-Parikka, P, Keinanen-Kiukaanniemi, S, Laakso, M, Louheranta, A, Rastas, M, Salminen, V, Uusitupa, M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865, 1998

Uusitupa MIJ, Niskanen KL, Siitonen O, Voutilainen E, and Pyörrälä K: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetologia* 36: 1175–1184, 1993.

van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der Wiel A & Westendorp RG. Leiden 85 Plus Study: Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002 51 1088–1092.

Vermi, W, Riboldi, E, Wittamer, V, Gentili, F, Luini, W, Marrelli, S, Vecchi, A, Franssen, JD, Communi, D, Massardi, L, Sironi, M, Mantovani, A, Parmentier, M, Facchetti, F, Sozzani, S. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J. Exp. Med.* 201: 509-515, 2005

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH & Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Journal of the American Medical Association* 1999 282 2131–2135.

Henrik Wagner, MD, Marie Degerblad, MD, Anders Thorell, MD, Jonas Nygren, MD, Agneta Ståhle, PHD, Jeanette Kuhl, MD, Torkel B. Brismar, MD, John Öhrvik, PHD, Suad Efendic, MD and Peter N. Båvenholm, MD: Combined Treatment with Exercise Training and Acarbose improves metabolic Control and Cardiovascular Risk Factor Profile in Subjects with mild Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1477 - 1477, 2006

K Z Walker, L S Piers, R S Putt, J A Jones and K O'Dea: Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:555-561, 1999

Wang, Z., R., M.Wang, A. A., Owji, D. M., Smith, M.A., Ghatei and S. R. Bloom. Glucagon-like peptide is a physiological incretin in the rat. *J. Clin. Invest.* 95: 417–421, 1995.

Wasserman DH, Cherrington AD: Regulation of extramuscular fuel sources during exercise. In *Handbook of Physiology*. Rowell LB, Shepherd JT, Eds. Columbia, MD, Bermedica Production, 1996

Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN (2000) Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with Type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 132:605–611

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE & Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 1930–1935.

Wing, RR, Jakicic, J, Neiberg, R, Lang, W, Blair, SN, Cooper, L, Hill, JO, Johnson, KC, Lewis, CE: Fitness, fatness, and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: look ahead study. *Med Sci Sports Exerc* 39:2107-2116, 2007

Wittamer, V, Franssen, JD, Vulcano, M, Mirjolet, JF, Le Poul, E, Migeotte, I, Brezillon, S, Tyldesley, R, Blanpain, C, Detheux, M, Mantovani, A, Sozzani, S, Vassart, G,

Parmentier, M, Communi, D. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J. Exp. Med.* 198: 977-985, 2003

Wittamer, V, Bondué, B, Guillaubert, A, Vassart, G, Parmentier, M, Communi, D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 175: 487-493, 2005

Wojtaszewski, JF, Nielsen, JN, Richter, EA: Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. *J Appl Physiol* 93:384-392, 2002

World Health Organization Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series no. 844.. Geneva: World Health Organization; 1994

Zabel, BA, Allen, SJ, Kulig, P, Allen, JA, Cichy, J, Handel, TM, Butcher, EC. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J. Biol. Chem.* 280: 34661-34666, 2005

Zabel, BA, Nakae, S, Zuniga, L, Kim, JY, Ohyama, T, Alt, C, Pan, J, Suto, H, Soler, D, Allen, SJ, Handel, TM, Song, CH, Galli, SJ, Butcher, EC. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J. Exp. Med.* 205: 2207-2220, 2008

Zabel, BA, Silverio, AM, Butcher, EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J. Immunol.* 174: 244-251, 2005

Zabel, BA, Zuniga, L, Ohyama, T, Allen, SJ, Cichy, J, Handel, TM, Butcher, EC. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. *Exp. Hematol.* 34: 1021-1032, 2006

Zhang Y, Wat N, Stratton IM, Warren-Perry MG, Orho M, Groop L, et al: UKPDS 19: Heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and beta 3-adrenergic-receptor

mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. UK Prospective Diabetes Study. *Diabetologia* 39 (12) (1996) 1505-151

Zieler K: Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 276: E409-E426, 1999

# Anhang

## Patienteninformation

### **Zur Untersuchung Einfluss von körperlichem Training auf metabolische und leistungsphysiologische Parameter bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und Typ 2 Diabetes**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen besteht eine gestörte Glukosetoleranz und damit ein deutlich erhöhtes Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken. Es ist bekannt, daß bei Diabetikern die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung oder anderer Gefäßerkrankungen (z.B. Schlaganfall) häufig einen rascheren und schwereren Verlauf nimmt. Ob sich dieser Prozeß durch die Güte der Blutzuckereinstellung sowie durch regelmäßiges körperliches Training beeinflussen läßt, wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

In dieser Studie, bei der wir um Ihre Mitarbeit bitten, soll herausgefunden werden, ob durch ein intensives regelmäßiges und kontrolliertes körperliches Training über mindestens 4 Monate unter ärztlicher Anleitung eine Verhinderung des Diabetes mellitus oder eventuell sogar eine Rückbildung der gestörten Glukosetoleranz erreicht werden kann.

Im folgenden listen wir auf, welche zusätzlichen Untersuchungen bei Ihnen vor, zum Teil während und nach Abschluß eines 4monatigen intensiven körperlichen Trainings durchgeführt würden:

- **Blutentnahmen und oraler Glukosetoleranz Test (OGTT):**  
Bestimmung von Parametern des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels sowie wesentliche Faktoren, welche die Entwicklung der Atherosklerose positiv oder negativ beeinflussen können. Zur Bestimmung der Fähigkeit Ihres Körpers aufgenommenen Zucker (Glukose) zu verstoffwechseln, wird ein 2-stündiger sogenannter oraler Glukose Toleranztest bei Ihnen durchgeführt. Dazu werden Sie nüchtern untersucht. Es wird zunächst eine Flexüle (Venenverweilkatheter) für 2 Stunden in einen Unterarm-Vene gelegt und eine basale Blutentnahme durchgeführt. Danach trinken Sie eine 75 Gramm Zuckerlösung und bleiben für weiter 120 Minuten ruhig sitzen oder liegen. Weiter Blutentnahmen erfolgen aus dem Verweilkatheter am Arm nach 15, 30, 60 und 120 Minuten nachdem Sie die Zuckerlösung getrunken haben.

- Euglykämisch-hyperinsulinämische Clampuntersuchungen (fakultativ):  
Nach einer nächtlichen Fastenperiode erhalten Sie zwei venöse Plastik-Verweilkanülen (jeweils eine pro Arm) für die Dauer der Untersuchung. Aus einer Plastikkanüle erfolgen zu verschiedenen Zeitpunkten Blutentnahmen, wobei die entnommene Gesamtblutmenge 200ml nicht übersteigt. Über die zweite Verweilkanüle erhalten Sie Insulin und Zucker (Glucose). Die Insulindosis bleibt während der gesamten Untersuchung konstant und ist abhängig von Ihrem Körpergewicht. Die Glucosemenge wird Ihrem individuellen Bedarf angepaßt, der sich aus den Blutzuckermessungen ergibt. Die Untersuchung wird ca. 2 Stunden dauern. Vor und nach der Untersuchung müssen Sie eine ½ -1 stündige Ruhephase einplanen. Über die Gesamtmenge der Glucose, die Sie während der Untersuchung erhalten haben, wird ermittelt, ob Sie eine **Insulinresistenz** haben.
- Genetische Untersuchungen:  
Es gibt starke Anhaltspunkte dafür, daß bei dem Typ-II-Diabetes Veränderungen im Erbgut der Zellen (genetische Veränderungen) mitverantwortlich sind für die Entstehung der Erkrankung. Ein Teil dieser genetischen Veränderungen können bereits aus Blutuntersuchungen bestimmt werden. Während der Untersuchung wird Ihnen deshalb zusätzlich einmalig Blut entnommen (ca. 10ml). Dabei soll untersucht werden, ob Sie aufgrund genetischer Veränderungen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Typ-II-Diabetes haben. Neben den bereits bekannten genetischen Veränderungen werden weitere mögliche „Genveränderungen“ wissenschaftlich untersucht, wobei noch keine Aussagen über eine individuelle Risikoerhöhung daraus getroffen werden können. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen werden mit Ihnen ausführlich besprochen und gewertet. Alle Daten werden streng vertraulich, entsprechend den Richtlinien des Datenschutzes behandelt.
- Ergospirometrie (fakultativ):  
Die Ergospirometrie dient der Messung von Herz-Kreislauf-Parametern (EKG, Herzfrequenz, Blutdruck), Atemvolumina und Atemgasen (Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe) während einer dosierten Arbeitsbelastung auf dem Ergometer. Sie dient zum einen als kardiopulmonale Funktionsdiagnostik zum anderen als Therapie- und Verlaufskontrolle während des sechsmonatigen Trainings.
- Biopsie aus einem Muskel am Oberschenkel (M. vastus lateralis):



Dazu werden nach lokaler Anästhesie drei bis vier zylinderförmige Biopsien mittels einer feinen Nadel entnommen. Dabei auftretende Komplikationen sind Blutung und Infektion. Diese Form der Muskelbiopsie wird seit 1992 von den Autoren der Studie durchgeführt, ohne daß es bisher zu solch einer Komplikation gekommen ist. Die Notwendigkeit dieser Muskelbiopsien besteht darin, um ähnlich wie bei der Punktion der Armarterie, bestimmte Enzyme, welche die Entwicklung der Atherosklerose beeinflussen, innerhalb der Muskulatur zu bestimmen und zu überprüfen, ob körperliches Training Einfluß auf deren Konzentration hat.

### **Informationen zum Datenschutz:**

**Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung:**

- 1. an den Auftraggeber der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung**
- 2. an die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie:**

**Anschrift des Auftraggebers:**

**Prof. Dr. Matthias Blüher  
Universitätsklinikum Leipzig  
Department für Innere Medizin  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig**

- 3. Außerdem kann ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.**

Die in der Studie erhobenen Daten werden verschlüsselt und gemäß den Bestimmungen des Datenschutzes ausgewertet. Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Aus einer Ablehnung werden Ihnen keine Nachteile entstehen. Der Rücktritt von Ihrer Einwilligung kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Weitere Fragen beantworten wir Ihnen jederzeit gerne.

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

Schriftliches Einverständnis

Hiermit erkläre ich, dass ich über den Zweck, die Durchführung, Nutzen und Risiken der Teilnahme an der oben genannten Studie mündlich und schriftlich informiert worden bin.

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an dem 1-jährigen Trainingsprogramm sowie der Entnahme von Blut- und Muskelbiopsieproben im Rahmen der Studie einverstanden.

---

Ort, Datum

---

Patientenunterschrift

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Arztes

## **Wissenschaftliche Veröffentlichungen und Vorträge**

### **Veröffentlichungen**

Rima Chakaroun, Matthias Raschpichler, Arne Dietrich, Nora Klöting, Andreas Oberbach, Matthias Kern, Mathias Fasshauer, Michael R. Schön, Michael Stumvoll, and Matthias Blüher (2010) Serum chemerin concentrations in human morbid obesity. Submitted to Diabetes Care

### **Vorträge**

MRT und Leberspektroskopie zur Quantifizierung des Fettgehaltes bei adipösen Kindern

Raschpichler MC, Sorge I, Körner A, Ritter L, Hirsch W; 47. Internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie, 9/2010, Graz

## **Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Leipzig, den 01.10.2010

Matthias Christoph Raschpichler

## **Danksagung**

Vor allem danke ich herzlich meinen Betreuer, Prof. Dr. med. Matthias Blüher, für die jahrelange exzellente Betreuung, sowie meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Michael Stumvoll, für sein stetiges Engagement. Mein Dank gilt weiterhin Dr. med. Anke Tönjes und Dr. Nora Klötting für die geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Sportmedizinischen Ambulanz der Leibnitz-Klinik für die Unterstützung bei der Datenzusammenstellung, sowie den chirurgischen Teams in Karlsruhe und Leipzig für die Sammlung der Gewebeproben.

Schlussendlich möchte ich meinen Eltern, meinem Bruder Johannes und meiner Partnerin Wiebke gegenüber meine tiefe Dankbarkeit zum Ausdruck bringen. Ohne Euch wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen.